



PCT

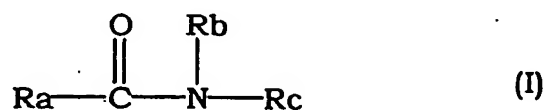
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 A61K 45/00, 31/44, 31/445		A1	(11) 国際公開番号 WO00/09162
			(43) 国際公開日 2000年2月24日(24.02.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04403		上畑雅義(UEHATA, Masayoshi)[JP/JP] 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年8月13日(13.08.99)		(74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平10/247762 1998年8月17日(17.08.98) JP 特願平11/122960 1999年4月28日(28.04.99) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町2丁目5番8号 Osaka, (JP) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 東 光佳(AZUMA, Mitsuyoshi)[JP/JP] 〒662-0031 兵庫県西宮市満池谷町4番13-102号 Hyogo, (JP) 吉田征夫(YOSHIDA, Yukuo)[JP/JP] 〒651-1203 兵庫県神戸市北区幸陽町3丁目6番地の3 Hyogo, (JP) 和気充典(WAKI, Mitsunori)[JP/JP] 〒651-2111 兵庫県神戸市西区池上2丁目9-8-101号 Hyogo, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	
(54)Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR GLAUCOMA			
(54)発明の名称 緑内障予防・治療剤			
$\text{Ra}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{Rb}}{\text{N}}-\text{Rc} \quad (1)$			
(57) Abstract Preventives/remedies for glaucoma containing compounds having an Rho kinase inhibitory activity, in particular, those represented by general formula (1), wherein each symbol is as defined in the specification. These preventives/remedies are novel ones having effects of lowering ocular tension, ameliorating optic papilla blood flow and promoting humor aqueous outflow.			

BEST AVAILABLE COPY

(57)要約

R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる緑内障予防・治療剤。特に、R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物として一般式 (I)



(式中、各記号の定義は明細書中と同義である)

により表される化合物を含有する緑内障予防・治療剤。

本発明の緑内障予防・治療剤は、眼圧降下作用、視神経乳頭血流改善作用および房水流出促進作用を有する新規な緑内障予防・治療剤である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TR	トルコ
CC	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	NE	ニジェール	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NL	オランダ	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NO	ノルウェー	YU	ユーゴスラビア
CY	キプロス	JP	日本	NZ	ニュージーランド	ZA	南アフリカ共和国
CZ	チェッコ	KE	ケニア	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
DE	ドイツ	KG	キルギスタン	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KP	北朝鮮	RO	ルーマニア		
		KR	韓国				

明細書

緑内障予防・治療剤

技術分野

本発明は、緑内障の予防・治療剤に関する。より詳しくは、本発明はR h oキナ
5 ーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有してなる緑内障の予防・治療剤
に関する。

背景技術

緑内障は、眼球の内圧が異常に高くなったために、眼がかすんだり、痛んだりし
て視力が徐々に弱くなり、ついには失明する危険がある病気である。通常、眼球の
10 中は眼房水が絶えず循環し、一定の眼圧（10～20 mmHg）を維持している。
これは血液やリンパ球の循環、眼球壁の弾力、支配している神経の働き等によって
調節されているが、これらのうちのどれかに変調が起こると眼圧が高まり、緑内障
になる。

緑内障の予防・治療のために、眼圧の上昇を阻止し、または上昇した眼圧を降下
15 させる目的で、種々の薬物が使用されている。緑内障の治療用点眼剤としては、た
とえばエピネフリンやジピペフリン等の交感神経作動薬が知られているが、散瞳作
用のため狭隅角緑内障に用いると隅角閉塞が強くなり、急性の眼圧上昇を起こす可
能性があるばかりでなく、血圧上昇や色素沈着のおそれがある。また、ピロカルピ
ン等の副交感神経作動薬は、縮瞳による視野の暗黒感や眼充血のほか、長期連用に
20 による虹彩嚢腫、虹彩癒着、白内障、網膜剥離等の副作用が強い。さらに、チモロー
ル、ピンドロール等の β -アドレナリン遮断薬が房水産生を抑制することにより眼
圧を降下させ、かつ瞳孔に作用をしない利点を有するため、広く使用されているが、
眼局所の乾燥感、アレルギー性眼瞼炎、表層角膜炎等の副作用の他、 β -アドレナ
リン遮断薬は全身的な副作用として徐脈、心不全、喘息発作等が報告されているた
25 め、このような症状を有する患者に使用することはできない。この他、近年 α 1-
アドレナリン遮断剤に房水の流出を促進させる効果が示唆されたことから、塩酸ブ
ナゾシン等に新しい緑内障治療薬としての可能性が示唆されている（東郁郎、日本

眼科紀要, 42, 710-714, 1991)。しかし、 $\alpha 1$ -アドレナリン遮断薬もその血管拡張作用による結膜充血や縮腫がおこることはさけられない。

一方、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物は各種の高血圧モデル動物において、血圧低下作用を示すことが報告されている (Masayoshi Uehata, et al.,

- 5 Nature 389, 990-994, 1997)。R h oキナーゼは角膜上皮細胞に存在することが確認されている (Nirmala SundarRaj. et al., IOVS, 39(7) 1266-1272, 1998)。しかし、その他の眼組織にR h oキナーゼが存在するか否かは分かっていない。

- R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の医薬用途はW O 9 8 / 0 6 4 3 3 号に開示され、眼科領域における用途として、網膜症に有用である旨の記載が認められ
10 る。しかし、W O 9 8 / 0 6 4 3 3 号には緑内障に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

- R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として、後述する一般式 (I) により表される化合物が報告されている (W O 9 8 / 0 6 4 3 3 号)。一般式 (I) により表される化合物は、強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末
15 梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬等の冠・脳・腎および末梢動脈等の循環器系疾患用予防・治療剤として、さらに、喘息治療薬として有用であることが既に公知である (特開昭 6 2 - 8 9 6 7 9 号、特開平 3 - 2 1 8 3 5 6 号、特開平 4 - 2 7 3 8 2 1 号、特開平 5 - 1 9 4 4 0 1 号、特開平 6 - 4 1 0 8 0 号およびW O 9 5 / 2 8 3 8 7 号等)。

- 20 しかしながら、これらの一般式 (I) で表される化合物が緑内障に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

発明の開示

本発明は上記の問題点を解決しようとするものであり、その目的は、緑内障予防・治療効果に優れた新規緑内障予防・治療剤を提供することにある。

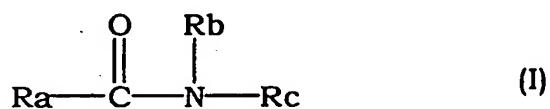
- 25 本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、眼圧降下作用、視神経乳頭血流改善作用および房水流出促進作用を有することを見出し、種々の緑内障の予防または治療に有用であることを見出して本発明を完成す

るに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

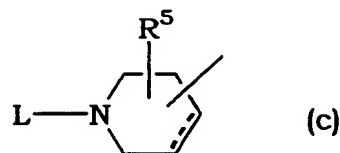
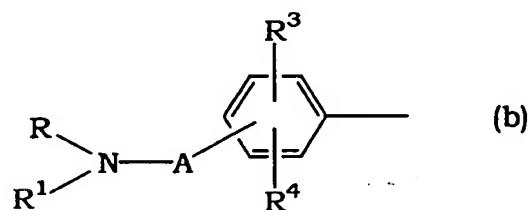
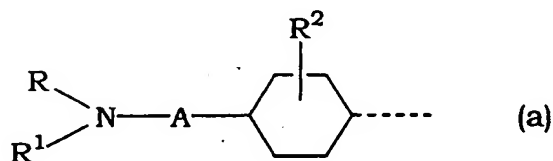
(1) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる緑内障予防・治療剤。

(2) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)



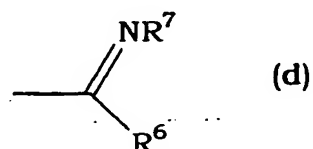
5

〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式

10



(式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。) を示

15

す。

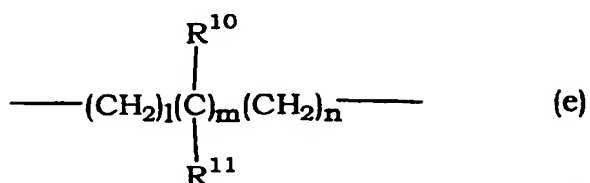
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 5 または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

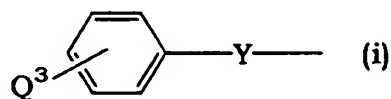
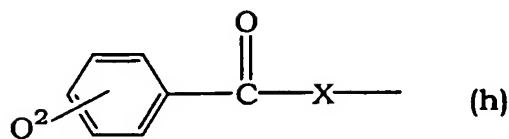
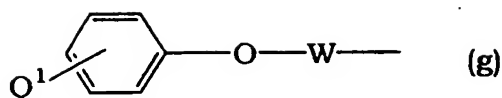
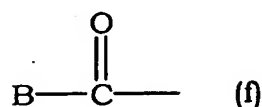
- 10 R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 15 (式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。
Xはアルキレンを示す。

10 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

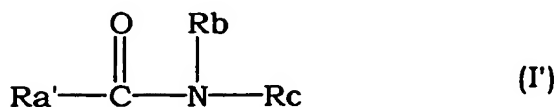
15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

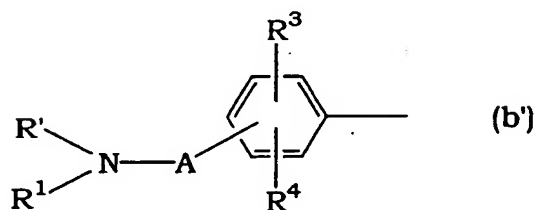
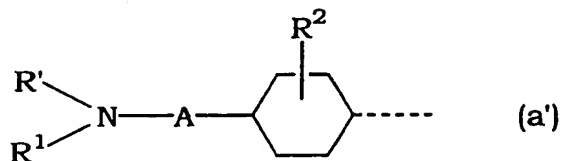
R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

20 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記(1)記載の緑内障予防・治療剤。

(3) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I')



[式中、R a ' は式



5 [式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

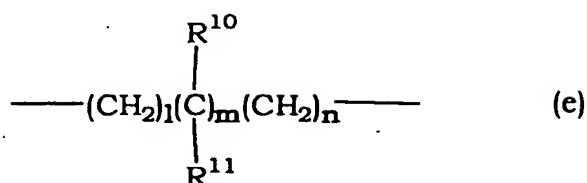
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

10 または、R' とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

15 R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 5 R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記(1)または(2)記載の緑内障予防・治療剤。

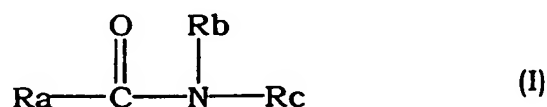
- 10 (4) R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドおよび/
- 15 またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記(1)記載の緑内障予防・治療剤。

(5) 眼局所投与用である上記(1)記載の緑内障予防・治療剤。

(6) 点眼剤の形態であることを特徴とする上記(5)記載の緑内障予防・治療剤。

- 20 (7) R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む緑内障の予防・治療用医薬組成物。

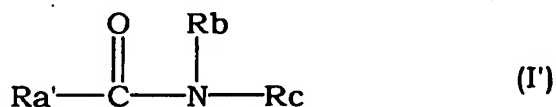
(8). R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I)



〔式中、各記号の定義は上述のとおりである〕

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記（７）記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

（９）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式（I'）



5 〔式中、各記号の定義は上述のとおりである〕

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記（７）または（８）記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

（１０）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、（＋）－トランス－４－（１－アミノエチル）－１－（４－ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン、（＋）－トランス－N－（１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）－４－（１－アミノエチル）シクロヘキサンカルボキサミド、（R）－（＋）－N－（４－ピリジル）－４－（１－アミノエチル）ベンズアミド、（R）－（＋）－N－（１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）－４－（１－アミノエチル）ベンズアミドおよび／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記（７）記載の緑内障

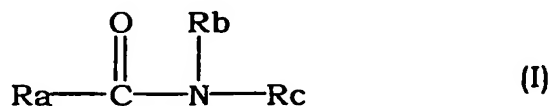
15 の予防・治療用医薬組成物。

（１１）眼局所投与用である上記（７）記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

（１２）点眼剤の形態であることを特徴とする上記（１１）記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

（１３）有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを
20 含む緑内障の予防・治療方法。

（１４）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式（I）

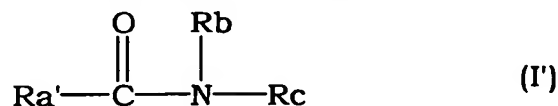


〔式中、各記号の定義は上述のとおりである〕

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる

酸付加塩である上記（１３）記載の緑内障の予防・治療方法。

（１５）Rhokinase阻害活性を有する化合物が下記一般式（I'）



〔式中、各記号の定義は上述のとおりである〕

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る

5 酸付加塩である上記（１３）または（１４）記載の緑内障の予防・治療方法。

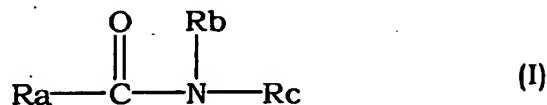
（１６）Rhokinase阻害活性を有する化合物が、（+）-トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン、（+）-トランス-N-（1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-4-（1-アミノエチル）シクロヘキサンカルボキサミド、（R）-（+）-N-（4-ピリジル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミド、（R）-（+）-N-（1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル）-4-（1-アミノエチル）ベンズアミドおよび／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記（１３）記載の緑内障の予防・治療方法。

（１７）患者への投与が眼局所投与である上記（１３）記載の緑内障の予防・治療方法。

（１８）患者への投与が点眼によるものであることを特徴とする上記（１７）記載の緑内障の予防・治療方法。

（１９）緑内障予防・治療剤の製造の為のRhokinase阻害活性を有する化合物の使用。

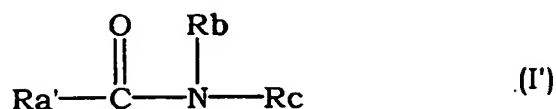
20 （２０）Rhokinase阻害活性を有する化合物が下記一般式（I）



〔式中、各記号の定義は上述のとおりである〕

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である、上記（１９）記載の使用。

(21) Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I')



[式中、各記号の定義は上述のとおりである]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記 (19) または (20) 記載の使用。

- 5 (22) Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドお
- 10 び／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記 (19) 記載の使用。

(23) 緑内障予防・治療剤が眼局所投与用である上記 (19) 記載の使用。

(24) 緑内障予防・治療剤が点眼剤の形態であることを特徴とする上記 (23) 記載の使用。

- 15 (25) 上記 (7) ~ (12) のいずれかに記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物、および当該医薬組成物を緑内障の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

図面の簡単な説明

- 図1は実施例1の点眼剤の正常眼圧に対する作用を示したグラフである。縦軸は眼
- 20 圧を、横軸は点眼後の時間を示す。●は実施例1の点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。(n=6, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001)

図2は実施例1の点眼剤の視神経乳頭血流動態に及ぼす作用を示したグラフである。縦軸は相対的視神経乳頭血流量を、横軸は点眼後の時間を示す。●は実施例1の点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。(n=6, * p<0.05, ** p<0.01,

- 25 *** p<0.001)

図3は毛様体筋におけるカルバコール収縮に対する化合物Aの作用を示したグラフである。縦軸は毛様体筋の収縮率を、横軸はカルバコールの濃度を示す。○は対照を、●は 1×10^{-5} Mの化合物Aを、■は 3×10^{-6} Mの化合物Aを、▲は 1×10^{-6} Mの化合物Aを投与した場合を示す。

- 5 図4は実施例2〔0.1%化合物A〕(a)および実施例5〔0.1%化合物C〕(b)の点眼剤の正常眼圧に対する作用を示したグラフである。縦軸は眼圧を、横軸は点眼後の時間を示す。●は点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。(n=6, * p<0.05, ** p<0.01 Student's t-test)

- 10 図5は実施例3〔0.03%化合物A〕(a)および実施例4〔0.03%化合物B〕(b)の点眼剤の正常眼圧に対する作用を示したグラフである。縦軸は眼圧を、横軸は点眼後の時間を示す。●は点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。(n=6, * p<0.05 Student's t-test)

- 15 図6は実施例6〔0.03%化合物C〕(c)および実施例7〔0.03%化合物D〕(d)の点眼剤の正常眼圧に対する作用を示したグラフである。縦軸は眼圧を、横軸は点眼後の時間を示す。●は点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。(n=6, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 Student's t-test)

- 20 図7は実施例2〔0.1%化合物A〕(a)および実施例5〔0.1%化合物C〕(b)の点眼剤の視神経乳頭血流動態に及ぼす作用を示したグラフである。縦軸は相対的視神経乳頭血流量を、横軸は点眼後の時間を示す。●は点眼剤を点眼した眼を、○は対照眼を示す。

(n=6, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001 paired t-test)

発明の詳細な説明

- 本発明において緑内障としては、例えば原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障等を具体例として挙
- 25 げることができる。

本発明において、R h oキナーゼとは、R h oの活性化に伴い活性化されるセリン／スレオニンキナーゼを意味する。例えば、R O K α (R O C K I I : Leung, T. ら, J. Biol. Chem., 270, 29051-29054, 1995)、p 1 6 0 R O C K (R O K β 、R O C K - I : Ishizaki, T. ら, The EMBO J., 15(8), 1885-1893, 1996) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質が挙げられる。

本発明において有効成分として使用されるR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物としては、R h oキナーゼ阻害作用を有するものであればいかなるものでもよく、たとえば、一般式 (I) で示される化合物が挙げられる。その中でもより好ましくは一般式 (I ') で示される化合物が用いられる。本発明においては、1種類のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を単独で含めることも、また必要に応じて数種類を併用して含めることもできる。

本明細書中、一般式 (I) および一般式 (I ') の各記号の定義は次の通りである。

R、R'、R¹におけるアルキルとは炭素数1～10個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。

R、R'、R¹におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7個のシクロアルキルを示す。

R、R'、R¹におけるシクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が前記炭素数3～7個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル (メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等) であるシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シク

ロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル等が挙げられる。

5 R、R'、R¹におけるアラルキルとは、アルキル部として炭素数1～4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニルアルキルを示す。

10 R、R'、R¹における環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニル、アラルキルの置換基とは、ハロゲン（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、アルキル（R、R'、R¹におけるアルキルと同義）、アルコキシ（炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。）、アラルキル（R、R'、R¹におけるアラルキルと同義）、ハロアルキル（R、R'、R¹において示したアルキルに1～5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。）、ニトロ、アミノ、シアノ、アジド等が挙げられる。

20 RとR¹あるいはR'とR¹とが結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5～6員環、これらの結合環が好適であり、具体的には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロチアゾール-3-イル等が例示される。また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラルキル、ハロアルキル等が挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルはR、R'、R¹において示したものと同義である。

R²におけるアルキルとはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

R³、R⁴におけるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキルはR、R'、R¹

において示したものと同義である。

5 R^3 、 R^4 におけるアシルとは炭素数2～6個のアルカノイル（アセチル、プロピ
オニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル等）、ベンゾイル、またはアルカノイル部
が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル（フェニルアセチル、フェニルプロピ
5 ニル、フェニルブチリル等）を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルキルアミノとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状ま
たは分枝鎖状のアルキルを有するアルキルアミノであって、メチルアミノ、エチル
アミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、
第2級ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等を
10 示す。

R^3 、 R^4 におけるアシルアミノとは、アシルとして炭素数2～6個のアルカノイ
ル、ベンジル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル等
を有するアシルアミノであって、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリル
アミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチ
15 ルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルキルチオとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状また
は分枝鎖状のアルキルを有するアルキルチオであって、メチルチオ、エチルチオ、
プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチ
オ、第3級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等を示す。

20 R^3 、 R^4 におけるアラルキルオキシとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアル
キルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシ、1-フェニル
エチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェ
ニルブチルオキシ等を示す。

R^3 、 R^4 におけるアラルキルチオとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアル
25 キルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルチオ、1-フェニルエチ
ルチオ、2-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチ
ルチオ等を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルキルカルバモイルとは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等を示す。

10 R^5 におけるアルコキシとは R 、 R' 、 R^1 におけるアルコキシと同義である。

R^5 におけるアルコキシカルボニルオキシとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、第2級ブトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、ヘキシルオキシカルボニルオキシ等を示す。

R^5 におけるアルカノイルオキシとは、アルカノイル部に炭素数2～6個のアルカノイルを有するものであって、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等を示す。

20 R^5 におけるアラルキルオキシカルボニルオキシとは、アラルキル部のアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシカルボニルオキシ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、3-フェニルプロピルオキシカルボニルオキシ、4-フェニルブチルオキシカルボニルオキシ等を示す。

25 R^6 におけるアルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義である。また、 R^8 、 R^9 におけるアルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義であり、 R^8 、 R^9 におけるアラルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアラルキルと同義である。

R⁷におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義であり、R⁷におけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

R⁶とR⁷が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基とは、イミダゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1, 3-チアゾリン-2-イルまたはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、フェニル、アラルキル等の置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル等が挙げられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アルキル、アラルキル、ハロアルキル等が挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

R¹⁰、R¹¹におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに1~3個のヒドロキシが置換したものであり、たとえばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。R¹⁰、R¹¹におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義であり、R¹⁰、R¹¹におけるハロアルキル、アルコシカルボニルはR、R'、R¹において示したものと同義であり、R¹⁰、R¹¹におけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。R¹⁰、R¹¹が結合して形成するシクロアルキルもR、R'、R¹におけるシクロアルキルと同義である。

LにおけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

Lにおけるアミノアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにアミノが置換したものであり、たとえばアミノメチル、2-アミノエチル、

1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとは、炭素数1~4個のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルキルであって、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、2-ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等を示す。

Lにおけるカルバモイルアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにカルバモイルが置換したものであり、たとえばカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、1-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるフタルイミドアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにフタルイミドが置換したものであり、たとえばフタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル、1-フタルイミドエチル、3-フタルイミドプロピル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、6-フタルイミドヘキシル等が挙げられる。

BにおけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

BにおけるアルコキシはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

BにおけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

BにおけるアラルキルオキシはR³、R⁴におけるアラルキルオキシと同義である。

BにおけるアミノアルキルはLにおけるアミノアルキルと同義である。

BにおけるヒドロキシアルキルはR¹⁰、R¹¹におけるヒドロキシアルキルと同義である。

Bにおけるアルカノイルオキシアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数2~6個のアルカノイル部を有するアルカノイルオキシが置換したものであって、たとえばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメ

チル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、バレリルオキシエチル、ピバロイルオキシエチル等が挙げられる。

5 Bにおけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数1～6個のアルコキシ部を有するアルコキシカルボニルが置換したものであって、たとえばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブトキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、第2級ブトキシカルボニルメチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、
10 ヘキシルオキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブトキシカルボニルエチル、イソブトキシカルボニルエチル、第2級ブトキシカルボニルエチル、第3級ブトキシカルボニルエチル、ペンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルエチル等が挙げられる。

15 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 におけるハロゲンとはR、R'、R¹におけるハロゲンと同義である。
 Q^1 、 Q^2 におけるアラルキルオキシはR³、R⁴におけるアラルキルオキシと同義である。

Q^3 におけるアルコキシはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

20 W、X、Yにおけるアルキレンとは炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキレンであって、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を示す。

Yにおけるアルケニレンとは炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニレンであって、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等を示す。

R^bにおけるアルキルとはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

25 R^bにおけるアラルキルとはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

R^bにおけるアミノアルキルとはLにおけるアミノアルキルと同義である。

R^bにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとはLにおけるモノ・ジアルキル

アミノアルキルと同義である。

Rcにおける含窒素複素環とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、
 トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ピロロピリジン
 (1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン、
 5 1H-ピロロ〔3, 4-b〕ピリジン等)、ピラゾロピリジン(1H-ピラゾロ〔3,
 4-b〕ピリジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン等)、イミダゾピリジン
 (1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン等)、ピロロピリミジン(1H-ピロロ
 〔2, 3-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン、1H-ピロ
 ロ〔3, 4-d〕ピリミジン等)、ピラゾロピリミジン(1H-ピラゾロ〔3, 4-
 10 d〕ピリミジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-
 d〕ピリミジン等)、イミダゾピリミジン(イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジン、1
 H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、ピロロトリアジン(ピロロ〔1, 2-
 a〕-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ〔2, 1-f〕-1, 2, 4-トリアジ
 ン)、ピラゾロトリアジン(ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5-トリアジン等)、
 15 トリアゾロピリジン(1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン等)、
 トリアゾロピリミジン(1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1,
 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン、1H-1, 2, 3-トリアゾロ
 〔4, 5-d〕ピリミジン等)、シンノリン、キナゾリン、キノリン、ピリドピリダ
 ジン(ピリド〔2, 3-c〕ピリダジン等)、ピリドピラジン(ピリド〔2, 3-
 20 b〕ピラジン等)、ピリドピリミジン(ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、ピリド
 〔3, 2-d〕ピリミジン等)、ピリミドピリミジン(ピリミド〔4, 5-d〕ピリ
 ミジン、ピリミド〔5, 4-d〕ピリミジン等)、ピラジノピリミジン(ピラジノ
 〔2, 3-d〕ピリミジン等)、ナフチリジン(1, 8-ナフチリジン等)、テトラ
 ゾロピリミジン(テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン等)、チエノピリジン(チエ
 25 ノ〔2, 3-b〕ピリジン等)、チエノピリミジン(チエノ〔2, 3-d〕ピリミジ
 ン等)、チアゾロピリジン(チアゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、チアゾロ〔5, 4-
 b〕ピリジン等)、チアゾロピリミジン(チアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、チア

ゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、オキサゾロピリジン (オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、オキサゾロ〔5, 4-b〕ピリジン等)、オキサゾロピリミジン (オキサゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、オキサゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、フロ
5 ピリミジン (フロ〔2, 3-b〕ピリジン、フロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、フロ
ピリミジン (フロ〔2, 3-d〕ピリミジン、フロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、
2, 3-ジヒドロピロロピリジン (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕
ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、2,
3-ジヒドロピロロピリミジン (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-d〕
ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、5,
10 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン、5, 6, 7, 8-テ
トラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン等が
あげられ、これらの環が水素添加されている芳香族環を形成する場合、環中の炭素
原子がカルボニルでもよく、たとえば2, 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジ
ン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7
15 -オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-
1, 8-ナフチリジン等も含まれる。好ましくはピリジン、ピロロピリジンである。

また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキ
ル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキ
ル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、アジド、カルボキシ、アルコキシカル
20 ボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシアルキル (メトキシメ
チル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エ
トキシプロピル等)、置換基を有していてもよいヒドラジノ等の置換基によって置換
されていてもよい。

ここで、置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としては、アルキル、ア
25 ラルキル、ニトロ、シアノ等が挙げられるが、アルキル、アラルキルはR、R'、
R'におけるアルキル、アラルキルと同義であり、たとえばメチルヒドラジノ、エチ
ルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノ等が例示される。

一般式 (I) で示される化合物 (一般式 (I') で示される化合物を含む) としては、具体的には次の化合物を挙げることができる。

- (1) 4- (2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (2) 1-ベンジルオキシカルボニル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 ジン
- (3) 1-ベンゾイル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (4) 1-プロピル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (5) [3- (2- (2-チエニルメチル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル] -4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 10 (6) 4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (7) 1-ベンジル-4- (4-ピリジルカルバモイル) -1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン
- (8) 3- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (9) 1-ベンジル-3- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 15 (10) 1- (2- (4-ベンジルオキシフェノキシ) エチル) -4- (N- (2-ピリジル) -N-ベンジルカルバモイル) ピリジン
- (11) 1-ホルミル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (12) 4- (3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (13) 1-イソプロピル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (14) 1-メチル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (15) 1-ヘキシル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (16) 1-ベンジル-4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (17) 1- (2-フェニルエチル) -4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- ジン
- 25 (18) 1- (2- (4-メトキシフェニル) エチル) -4- (4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (19) 1- (2- (4-メトキシフェニル) エチル) -4- (2-ピリジルカル

バモイル) ピペリジン

(20) 1 - (2 - (4 - クロロフェニル) エチル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(21) 1 - ジフェニルメチル - 4 - (2 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

5 (22) 1 - [2 - (4 - (5 - メチル - 3 - オキソ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロピリダジン - 6 - イル) フェニル) エチル] - 4 - (2 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(23) 1 - (4 - (4, 5 - ジヒドロ - 2 - フリル) フェニル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

10 (24) 1 - (2 - ニトロフェニル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(25) 1 - (2 - アミノフェニル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(26) 1 - ニコチノイル - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

15 (27) 1 - イソニコチノイル - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(28) 1 - (3, 4, 5 - トリメトキシベンゾイル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(29) 1 - アセチル - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

20 (30) 1 - (3 - (4 - フルオロベンゾイル) プロピル) - 4 - (4 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(31) 1 - (3 - (4 - フルオロベンゾイル) プロピル) - 4 - (2 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(32) 1 - (1 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) エチル) - 4 - (2 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

25 (33) 1 - (1 - (4 - ベンジルオキシベンゾイル) エチル) - 4 - (2 - ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(34) 1 - (2 - (4 - ヒドロキシフェノキシ) エチル) - 4 - (2 - ピリジル

カルバモイル) ピペリジン

(35) 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル)-4-

(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(36) 1-(1-メチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエ

5 チル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(37) 1-シンナミル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(38) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(4-ピリジル
カルバモイル) ピペリジン

10 (39) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(3-ピリジル
カルバモイル) ピペリジン

(40) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(2-ピリジル
カルバモイル) ピペリジン

(41) 1-(2-フェニルエチル)-4-[N-(2-ピリジル)-N-(2-
(N, N-ジメチルアミノ) エチル) カルバモイル] ピペリジン

15 (42) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペ
リジン

(43) 1-(3-クロロフェニル) カルバモイル-4-(4-ピリジルカルバモ
イル) ピペリジン

20 (44) 1-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N, N-ジメチルアミノ) エ
チル) カルバモイル] ピペリジン

(45) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1, 2, 5, 6-テト
ラヒドロピリジン

(46) 1-ニコチノイル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

25 (47) 1-[2-(4-フルオロベンゾイル) エチル]-4-(4-ピリジルカ
ルバモイル) ピペリジン

(48) 1-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-カ
ルボニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

- (49) 1-(4-ニトロベンジル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (50) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (51) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバ
5 モイル) ピペリジン
- (52) 4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (53) 1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピ
ペリジン
- (54) 3-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 10 (55) 1-(4-フタルイミドブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピ
ペリジン
- (56) 1-(3, 5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)-4-
(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (57) 1-カルバモイルメチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 15 (58) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバ
モイル) ピペリジン
- (59) 4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (60) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジ
ルカルバモイル) シクロヘキサン
- 20 (61) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロ
ヘキサン
- (62) トランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)
シクロヘキサン
- (63) トランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイ
25 ル) シクロヘキサン
- (64) N-ベンジリデン-トランス-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキ
シルメチルアミン

- (65) トランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (66) トランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 5 (67) トランス-4-ニコチノイルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (68) トランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (69) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 10 (70) トランス-4-アミノ-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (71) トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 15 (72) トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (73) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸
- (74) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 20 (75) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (76) (+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 25 (77) (-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (78) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1

- (4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
(79) (+) —トランス—4— (1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル) —1—
— (4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
(80) (+) —トランス—4— (1-アミノエチル) —1— (4-ピリジルカルバ
5 モイル) シクロヘキサン
(81) (—) —トランス—4— (1-アミノエチル) —1— (4-ピリジルカルバ
モイル) シクロヘキサン
(82) トランス—4— (4-クロロベンゾイル) アミノメチル—1— (4-ピリ
ジルカルバモイル) シクロヘキサン
10 (83) トランス—4—アミノメチル—1— (2-ピリジルカルバモイル) シクロ
ヘキサン
(84) トランス—4—ベンジルオキシカルボキサミドメチル—1— (2-ピリジ
ルカルバモイル) シクロヘキサン
(85) トランス—4—メチルアミノメチル—1— (4-ピリジルカルバモイル)
15 シクロヘキサン
(86) トランス—4— (N-ベンジル—N-メチルアミノ) メチル—1— (4-
ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
(87) トランス—4—アミノメチル—1— (3-ピリジルカルバモイル) シクロ
ヘキサン
20 (88) トランス—4—アミノメチル—1— [(3-ヒドロキシ—2-ピリジル) カ
ルバモイル] シクロヘキサン
(89) トランス—4—ベンジルオキシカルボキサミドメチル—1— (3-ピリジ
ルカルバモイル) シクロヘキサン
(90) トランス—4—ベンジルオキシカルボキサミドメチル—1— [(3-ベンジ
25 ルオキシ—2-ピリジル) カルバモイル] シクロヘキサン
(91) トランス—4—フタルイミドメチル—1— (4-ピリジルカルバモイル)
シクロヘキサン

- (92) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (93) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 5 (94) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル) アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシド
- (95) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル) アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシド
- (96) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 10 (97) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (98) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 15 (99) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (100) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (101) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 20 (102) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (103) トランス-4-ベンジルアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- 25 (104) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン
- (105) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチ

ル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(106) トランス-4-(1-アセタミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(107) トランス-N-(6-アミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシ

5 クロヘキサンカルボキサミド

(108) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(109) (+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

10 (110) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(111) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

15 (112) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(113) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(114) (+)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

20 (115) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(116) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

25 (117) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル) シクロヘキサンカルボキサミド

(118) トランス-N-(4-ピリミジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (119) トランス-N-(3-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (120) トランス-N-(7H-イミダゾ[4,5-d]ピリミジン-6-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (121) トランス-N-(3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (122) トランス-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (123) トランス-N-(1H-5-ピラゾリル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 10 (124) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (125) トランス-N-(4-ピリダジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (126) トランス-N-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (127) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (128) トランス-N-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 20 (129) トランス-N-(5-メチル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (130) トランス-N-(3-シアノ-5-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (131) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (132) トランス-N-(2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル)-4-ア

ミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(133) トランス-N-(2, 6-ジアミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

5 (134) (+)-トランス-N-(7-メチル-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(135) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(136) (+)-トランス-N-(1-メチルピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

10 (137) トランス-N-ベンジル-N-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(138) トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

15 (139) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(140) トランス-N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

20 (141-1) トランス-N-(2-カルボキシ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(141-2) (R)-(+)-トランス-N-(3-ブロモ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

25 (142) トランス-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(143) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(144) トランス-N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(145) トランス-N-(1-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(グアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

5 (146) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(147) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

10 (148) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(149) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

15 (150) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(151) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(152) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

20 (153) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-オクチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(154) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-ベンジル-3-エチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

25 (155) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(156) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-

4- (チアゾール-2-イル) アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(157) (R) - (+) -N- (4-ピリジル) -4- (1-アミノエチル) ベンズアミド

(158) N- (4-ピリジル) -4- (1-アミノ-1-メチルエチル) ベンズ

5 アミド

(159) N- (4-ピリジル) -4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズアミド

(160) N- (4-ピリジル) -4-アミノメチル-2-エトキシベンズアミド

(161) (R) - (-) -N- (4-ピリジル) -4- (1-アミノエチル) -3

10 -ニトロベンズアミド

(162) (R) - (-) -N- (4-ピリジル) -3-アミノ-4- (1-アミノエチル) ベンズアミド

(163) (R) - (+) -N- (4-ピリジル) -4- (1-アミノエチル) -3-クロロベンズアミド

15 (164) N- (4-ピリジル) -3-アミノメチルベンズアミド

(165) (R) - (+) -N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4- (1-アミノエチル) ベンズアミド

(166) (R) - (+) -N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4- (1-アミノエチル) ベンズアミド

20 (167) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-グアニジノメチルベンズアミド

(168) N- (4-ピリジル) -4-グアニジノメチルベンズアミド

(169) (R) - (+) -N- (4-ピリジル) -4- (1-アミノエチル) -3-フルオロベンズアミド

25 (170) N- (4-ピリジル) -4-アミノメチルベンズアミド

(171) N- (4-ピリジル) -4-アミノメチル-2-ヒドロキシベンズアミド

- (172) N-(4-ピリジル)-4-(2-アミノエチル) ベンズアミド
- (173) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (174) N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-アミノメチルベンズアミド
- (175) (S) - (-) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) ベン
 5 ズアミド
- (176) (S) - (-) -N-(4-ピリジル)-2-(1-アミノエチル) ベン
 ズアミド
- (177) (R) - (+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) -2
 -クロロベンズアミド
- 10 (178) (R) - (+) -N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イ
 ル)-4-(1-(3-プロピルグアニジノ)エチル) ベンズアミド
- (179) (R) - (-) -N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イ
 ル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド
- (180) (R) - (+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) -2
 15 -ニトロベンズアミド
- (181) (R) - (-) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) -3
 -エトキシベンズアミド
- (182) (R) - (+) -N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジ
 ン-4-イル)-4-(1-アミノエチル) ベンズアミド
- 20 (183) (R) - (+) -N-(3-ヨード-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジ
 ン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)-3-アジドベンズアミド
- (184) (R) - (-) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル) -3
 -ヒドロキシベンズアミド
- (185) N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4-グア
 25 ニジノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (186) (R) -N-(1H-ピラゾロ[3, 4-b]ピリジン-4-イル)-4
 - (1-グアニジノエチル) -3-ニトロベンズアミド

- (187) (R) -N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-
- (1-アミノエチル) -2-ニトロベンズアミド
- (188) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-グアニ
ジノベンズアミド
- 5 (189) (R) -N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-
- (1-アミノエチル) -3-ニトロベンズアミド
- (190) (R) -N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-
- (1-グアニジノエチル) ベンズアミド
- (191) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4- (1-
10 -アミノ-2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド
- (192) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-アミ
ノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (193) N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-ピペリ
ジンカルボキサミド
- 15 (194) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -4-ピペ
リジンカルボキサミド
- (195) N- (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) -1-アミ
ノアセチル-4-ピペリジンカルボキサミド
- (196) N- (1-メトキシメチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-
20 4-イル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- (197) N- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-
イル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- (198) N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -1- (2-
フェニルエチル) -4-ピペリジンカルボキサミド
- 25 (199) N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -1-アミジ
ノ-4-ピペリジンカルボキサミド
- (200) N- (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -1- (3-

フェニルプロピル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド

(201) N - (1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) - 1 - ベンジル-4-ピペリジンカルボキサミド

5 (202) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 1 - (2-フェニルエチル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド

(203) N - (1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-4-イル) - 1 - (3-フェニルプロピル) - 4 - ピペリジンカルボキサミド

好ましくは、化合物 (80)、(109)、(110)、(112)、(115)、(142)、(143)、(144)、(145)、(153)、(157)、(163)、(165)、
10 (166) および (179) が挙げられる。

Rhokinase阻害活性を有する化合物は製薬上許容される酸付加塩でも良く、その酸とは塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸等の有機酸が挙げられる。

また、カルボキシル基を有する化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属との塩、リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。さらに、それらの1水和物、2水和物、1/2水和物、1/3水和物、1/4水和物、2/3水和物、3/2水和物、6/5水和物等も本発明に含まれる。

一般式 (I) で示される化合物は、例えば特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平5-194401号、特開平6-41080号、WO9
20 5/28387号、WO98/06433号等に記載されている方法により合成することができる。

上述のRhokinase阻害活性を有する化合物に光学異性体、そのラセミ体またはシーストランズ異性体が存在する場合には、本発明においてはこれらすべてを使用することができ、これらの異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用い
25 ることによって製造することができる。

Rhokinase阻害活性を有する化合物、就中一般式 (I) により表される化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩は、ヒトをはじめ

- ウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し眼圧降下作用、視神経乳頭血流改善作用および房水流出促進作用を有するので、種々の緑内障、たとえば原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の囊性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障等の予防・治療剤として使用される。

- 本発明の緑内障予防・治療剤は、経口的又は非経口的に投与される。投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、シロップ剤等の経口形態、溶液、乳剤、懸濁剤等の液状の注射剤、軟膏剤（特に眼軟膏剤）、点眼剤等の外用剤等の非経口投与形態が例示されるが、他の循環系への影響ならびにその効果を考え、眼局所投与用の形態で用いることが好ましく、点眼剤や眼軟膏剤の形態であることが特に好ましい。

- 前記投与形態の製剤は、本化合物に、通常の担体、賦形剤、結合剤、安定化剤等の製剤上必要な添加剤を配合し、常套手段で製剤化することにより製造できる。たとえば、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤等）と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

- 固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D-マンニトール、マルチトール、デキストラシ、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とするこ

とができる。

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等が用いられる。これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合、添加剤としては、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等が挙げられる。

液体製剤としては、例えば注射剤、点眼剤等が挙げられる。

注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。

点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液があげられる。点眼剤は、緩衝剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、界面活性剤、等張化剤、防腐剤、粘稠剤のような各種の添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、たとえばリン酸塩緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸等が用いられる。

安定化剤としては、たとえばエデト酸ナトリウム、クエン酸等が用いられる。

湿潤剤としては、たとえばグリセリン等が挙げられる。

乳化剤としては、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

懸濁化剤としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース等が挙げられる。

界面活性剤としては、たとえばポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等が挙げられる。

等張化剤としては、たとえばソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム等の塩類等が用いられる。

防腐剤としては、たとえば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム等の第四級アンモニウム塩、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸およびそれらの塩、チメロサル、クロロブタノール等が用いられる。

粘稠剤としては、たとえばヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびそれらの塩等が用いられる。

点眼剤として用いる場合、pHは通常約4～9、好ましくは約6～8.5に調整することが好ましい。

製剤が眼軟膏の場合、軟膏基剤（ワセリン、ラノリン、プラスチックベース等）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール等）等を適宜に選択して製造することができる。

本発明の緑内障予防・治療剤における有効成分の量は製剤の0.0001～100重量%であり、適当には0.001～50重量%である。投与量、投与回数は、症状、年齢、体重、投与形態により異なるが、通常成人に対し、例えば点眼剤として使用する場合には、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を0.0001～10w/v%、好ましくは0.001～1w/v%含有する製剤を、1日あたり数回、好ましくは1～6回、1回数滴、好ましくは1～3滴投与することができ、眼軟膏剤として使用する場合には、当該化合物を0.0001～10w/w%、好ましくは0.001～1w/w%含有する製剤を、1日あたり数回、好ましくは1～6回塗布することができる。

25 実施例

以下、本発明を実施例及び実験例を挙げて具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例、実験例に何ら限定されるものではない。

実施例 1 点眼剤 1

R h oキナーゼ阻害作用を有する化合物である (+) - トランス - 4 - (1 - アミノエチル) - 1 - (4 - ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン 2 H C l · 1 H₂ O (以下、化合物 A とする) を注射用蒸留水に溶解し、水酸化ナトリウムで p H

5 を 7 に調整し、下記の処方に従い点眼剤を調製した。

化合物 A	0. 5 g
リン酸 2 水素ナトリウム · 2 水和物	0. 1 g
塩化ナトリウム	0. 9 g
注射用蒸留水	適量

10 全量 1 0 0 m l

実施例 2 点眼剤 2

実施例 1 と同様にして、化合物 A を 0. 1 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

実施例 3 点眼剤 3

実施例 1 と同様にして、化合物 A を 0. 0 3 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

15 た。

実施例 4 点眼剤 4

実施例 1 に準じて、R h oキナーゼ阻害作用を有する化合物である (+) - トランス - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド 2 H C l · 6 / 5 H₂ O (以下、化合物

20 B とする) を 0. 0 3 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

実施例 5 点眼剤 5

実施例 1 に準じて、R h oキナーゼ阻害作用を有する化合物である (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド 2 H C l (以下、化合物 C とする) を 0. 1 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

実施例 6 点眼剤 6

実施例 5 と同様にして、化合物 C を 0. 0 3 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

実施例 7 点眼剤 7

- 実施例 1 に準じて、R h o キナーゼ阻害作用を有する化合物である (R) -
 (+) -N- (1 H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -4-(1-ア
 ミノエチル) ベンズアミド $2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ (以下、化合物 D とする) を 0. 0
 5 3 % の濃度で含有する点眼剤を調製した。

実施例 8 錠剤

- 化合物 A、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビ
 ニルピロリドン K 3 0 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造粒した。
 50 °C で 2 時間乾燥した後、24 メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸
 10 マグネシウムを混合し、直径 7 mm の杵を用いて、1 錠 120 mg の錠剤を製した。

化合物 A	10. 0 mg
乳糖	50. 0 mg
トウモロコシデンプン	20. 0 mg
結晶セルロース	29. 7 mg
15 ポリビニルピロリドン K 3 0	5. 0 mg
タルク	5. 0 mg
ステアリン酸マグネシウム	0. 3 mg
	120. 0 mg

実施例 9 : カプセル剤

化合物 A、乳糖およびトウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルピロリドン K 30 糊液を用いて練合し、20 メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24 メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル (4 号) に充填し、120 mg のカプセル剤を製した。

化合物 A	10.0 mg
乳糖	70.0 mg
トウモロコシデンプン	35.0 mg
ポリビニルピロリドン K 30	2.0 mg
10 タルク	2.7 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3 mg
	<hr/>
	120.0 mg

実験例 1. 有色ウサギの正常眼圧に及ぼす作用

(実験方法)

- 15 体重約 2 kg のダッチ種雄性有色ウサギを用いた。試験 1 週間前から家兎を 1 日 3 ~ 5 時間固定缶に入れ順化させてから眼圧計 [ニューマトノグラフ (アルコン社製)] により眼圧の安定した家兎を選択して用いた。眼圧の初期値を測定後、片眼に実施例 1 の点眼剤を 50 μ l 点眼し、反対眼には実施例 1 の点眼剤から化合物 A を除いた基剤を同様に点眼し対照眼とした。眼圧の測定は点眼後 30, 60, 90,
- 20 120 分、その後は 60 分間隔で行い、眼圧が初期値にもどるまで経時的に眼圧測定を行い、作用の持続時間を検討した。

(実験結果)

- 実施例 1 の点眼剤の正常眼圧に対する作用を図 1 に示した。点眼 60 分後に対照眼と比較して 5 mmHg の有意な最大眼圧下降作用が認められた。その後も、点眼
- 25 180 分後まで対照眼と比較して有意な眼圧下降作用が認められた。点眼 360 分後には対照眼とほぼ同じ眼圧値を示し、初期値に戻った。

実験例 2. 有色ウサギの正常眼視神経乳頭の血流量に及ぼす影響

(実験方法)

体重約 2 kg のダッチ種雄性有色ウサギを用いた。片眼に実施例 1 の点眼剤を 50 μ l 点眼し、反対眼には実施例 1 の点眼剤から化合物 A を除いた基剤を同様に点眼し対照眼とした。レーザースペックル末梢循環解析機を用いて点眼後 30, 60, 90, 120 分、その後は 60 分間隔で点眼後 300 分まで視神経乳頭の血流量を測定した。

(実験結果)

実施例 1 の点眼剤の視神経乳頭血流動態に及ぼす作用を図 2 に示した。点眼 30 分後に対照眼と比較して 11% の血流増加作用を示し、点眼 60 分後には 15% の有意な血流増加作用が認められた。点眼 120 分後で最も血流が増加し、18% の上昇が認められた。その後、効果は徐々に減少したが、点眼 180 分後まで対照眼に対して有意な血流増加作用が認められた。

実験例 3. 白色ウサギの摘出毛様体筋のカルバコール収縮に対する作用

(実験方法)

15 体重約 2 kg の日本雄性白色ウサギに過剰量のペントバルビタールナトリウムを静脈内投与することにより安楽死させた。その後、速やかに眼球を摘出しクレブス液 (NaCl:112mM, KCl:5.9mM, CaCl₂·2H₂O:2.0mM, MgCl₂·6H₂O:1.2mM, NaH₂PO₄·2H₂O:1.2mM, NaHCO₃:25mM, Glucose:11.5mM) に保存した。眼球から分離した毛様体を、クレブス液を満たしたマグヌス管内に懸垂し、20~30 mg の静止張力のもとで平衡化した。張力変化は
20 トランスデューサーおよび増幅器を介してペンレコーダーに記録した。収縮薬にはカルバコールを用い、相動性収縮の用量反応に対する抑制作用を検討した。被験薬は (+) - トランス-4 - (1-アミノエチル) - 1 - (4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン 2HCl · 1H₂O (化合物 A) を用い、カルバコール添加 5
25 分前にマグヌス管に添加した。

(実験結果)

カルバコール収縮に対する化合物 A の作用を図 3 に示した。毛様体筋は 10^{-6} ~

3×10^{-4} Mカルバコールで用量依存的に収縮し、化合物Aはカルバコール収縮に対し非競合的に拮抗した。化合物Aのカルバコール収縮に対する IC_{50} は 2.8×10^{-6} Mであった。

- 5 毛様体筋の収縮と弛緩は、房水流出にも重要な役割を果たす。毛様体筋の弛緩により、線維柱帯を介した房水流出量は抑制されるが、ぶどう膜強膜を介した房水流出は促進される（吉富健志，神経眼科，15(1)，76-81，1998）。このように毛様体筋が弛緩し、房水流出が促進される結果、眼圧が低下するものと考えられる。

- 10 なお、一般的に点眼液は、その 1/1000 が前房内に移行するといわれており（本田 孔士：眼科診療プラクティス 眼科治療薬ガイド、(株)文光堂、東京、387-392，1994）、0.1-5%の化合物Aを 50μ l 点眼したと仮定すると、その 1/1000 前房内に移行するとすれば、前房内で 1.5×10^{-5} と計算され、本実験結果は、in vivo においても十分に作用する濃度と考えられた。

実験例 4. 白色ウサギの正常眼圧に及ぼす作用

(試験薬剤)

- 15 化合物A ((+) - トランス - 4 - (1 - アミノエチル) - 1 - (4 - ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン $2HCl \cdot 1H_2O$)

化合物B ((+) - トランス - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド $2HCl \cdot 6/5H_2O$)

- 20 化合物C ((R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド $2HCl$)

化合物D ((R) - (+) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド $2HCl \cdot 1H_2O$)

- 25 本実験では、化合物Aの 0.1%点眼剤および 0.03%点眼剤（それぞれ実施例 2 および実施例 3 で調製）、化合物Bの 0.03%点眼剤（実施例 4 で調製）、化合物Cの 0.1%点眼剤および 0.03%点眼剤（それぞれ実施例 5 および実施例 6 で調製）ならびに化合物Dの 0.03%点眼剤（実施例 7 で調製）を用いた。

(実験方法)

日本医科学資財動物研究所より購入した体重約 2 k g の日本白色ウサギを用いた。これらの動物は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ に設定された飼育室で飼育し、固形飼料（ラボ R ストック、日本農産工業）を 1 日 100 g 制限給餌した。給水は水道水を自由に摂取させた。試験 2 日前から家兎を 1 日 5 時間固定缶に入れ順化させてから眼圧計〔ニューマトノグラフ（アルコン社製）〕により眼圧の安定した家兎を選択して用いた。眼圧の初期値を測定後、片眼に各種点眼剤を $20 \mu\text{l}$ 点眼し、反対眼には各点眼剤から試験薬剤を除いた基剤を同様に点眼し対照眼とした。眼圧の測定は点眼後 30、60、90、120、150、180 分、その後は 1 時間間隔で行い、眼圧が初期値にもどるまで経時的に眼圧測定を行い、作用の持続時間を検討した。

(実験結果)

各試験薬剤を 0.1% の濃度で含有する点眼剤の正常眼圧に対する作用を図 4（実施例 2、5）に、0.03% 濃度で含有する点眼剤の正常眼圧に対する作用を図 5（実施例 3、4）および図 6（実施例 6、7）に示した。いずれも有意な眼圧降下作用が認められた。特に化合物 A（実施例 2、3）では、点眼後早期に眼圧降下作用が認められ、また、化合物 D（実施例 7）では、顕著で且つ持続性の眼圧降下作用がみられた。

実験例 5. 白色ウサギの正常眼視神経乳頭の血流量に及ぼす影響

20 (試験薬剤)

化合物 A ((+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン $2\text{HCl} \cdot 1\text{H}_2\text{O}$)

化合物 C ((R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド 2HCl)

25 本実験では、化合物 A の 0.1% 点眼剤（実施例 2 で調製）、化合物 C の 0.1% 点眼剤（実施例 5 で調製）を用いた。

(実験方法)

日本医科学資財動物研究所より購入した体重約2kgの日本白色ウサギを用いた。これらの動物は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ に設定された飼育室で飼育し、固形飼料（ラボRストック、日本農産工業）を1日100g制限給餌した。給水は水道水を自由に摂取させた。実施例4と同様にして各試験薬剤を投与した後、レーザースペックル末梢循環解析機を用いて点眼後30、60、90、120、150、180分、その後は1時間間隔で点眼後300分まで視神経乳頭の血流量を測定した。

(実験結果)

結果を図7に示した。いずれも点眼後30分後から有意な血流増加作用が認められた。特に化合物A（実施例2）を点眼した場合には、その効果はより持続性であった。

実験例2の結果とも併せ、当該視神経乳頭の血流増加作用は、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物によるミオシンホスファターゼの活性化（Masayoshi Uehata, et al., Nature 389, 990-994, 1997.）により血管平滑筋ミオシン軽鎖の脱りん酸が起こることによる血管拡張作用と、それに伴う眼灌流圧（血圧－眼圧）の増大の結果に依るものであると考えられた。

実験例6. 白色ウサギ1日8回点眼の眼障害性試験

(試験薬剤)

化合物A（（+）－トランス－4－（1－アミノエチル）－1－（4－ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン 2HCl・1H₂O）

化合物C（（R）－（+）－N－（4－ピリジル）－4－（1－アミノエチル）ベンズアミド 2HCl）

試験薬剤である化合物Aおよび化合物Cは、それぞれ以下に示す基剤に0.125、0.25、0.5、1.0%の濃度で溶解し、pH7に調整して本実験に用いた。

(基剤処方)

	リン酸2水素ナトリウム・2水和物	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
	水酸化ナトリウム	適量
5	注射用蒸留水	適量
	全量	100 ml

(実験方法)

日本医科学資財動物研究所より購入した体重約2 kgの日本白色ウサギを用いた。これらの動物は温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ に設定された飼育室で飼育し、

10 固形飼料（ラボRストック、日本農産工業）を1日100 g制限給餌した。給水は水道水を自由に摂取させた。

点眼：マイクロピペットを用いて、各動物の右眼に各試験薬剤を $100 \mu\text{l}$ ずつ、1時間間隔で8回点眼投与した。左眼には基剤を同様に点眼投与した。

観察：点眼前と2、4、6および8回目投与の30分後に表1に示す眼障害判定

15 基準（福井成行，池本文彦，現代の臨床4，277-289，1970）に従い前眼部の肉眼観察を行なった。また、点眼前および8回目投与後の肉眼観察の後にスリットランプを用いて角膜染色斑の観察を行なった。

化合物A投与時の前眼部の肉眼観察の結果を表2に、化合物C投与時の前眼部の肉眼観察の結果を表3に示す。

表1 ウサギにおける眼障害の肉眼的判定基準

角膜		B. 眼瞼結膜の浮腫	
A. 濁りの程度		・腫脹なし……………	0
・濁りなし（正常）……………	0	・僅かに浮腫傾向……………	0.5
・分散または拡散した領域、虹彩の詳細は明瞭……………	1	・正常に比し腫脹……………	1
・半透明の領域が容易に認識できる、虹彩の詳細がわずかに不明瞭……………	2	・部分的な瞼の外転を伴った明らかな腫脹……………	2
・乳白色領域、虹彩の詳細が明瞭でない、瞳孔の大きさがわずかに認識できる……………	3	・瞼の半閉を伴った腫脹……………	3
・不透明、虹彩が見えない……………	4	・瞼の半閉又は全閉を伴った腫脹……………	4
B. 濁りの領域		C. 眼球結膜の充血	
・ $\leq 1/4$ （0ではない）……………	1	・充血なし……………	0
・ $1/4$ より大、 $1/2$ 以下……………	2	・周辺の角膜血管の僅かな拡張……………	0.5
・ $1/2$ より大、 $3/4$ 以下……………	3	・より顕著な血管拡張……………	1
・ $3/4$ より大～全領域……………	4	・眼瞼の端部又は血管の顕著な赤色気味をもたらす顕著な血管拡張……………	2
虹彩		D. 瞬膜	
充血		・充血なし……………	0
・正常……………	0	・血管拡張及び浮腫傾向……………	0.5
・正常の数倍程度の充血、腫脹した角膜周辺の充血（これらのいずれか又は全て又は併せて）、光に対する虹彩の反応（反応が鈍い）……………	1	・より顕著な血管拡張、眼瞼端部の赤色気味……………	1
・光に対して反応しない、出血、極度の破壊（これらのいずれかあるいは全て）……………	2	・極めて顕著な血管拡張、瞬膜全体の赤色気味……………	2
結膜		E. 分泌物	
A. 眼瞼結膜の充血		・分泌物なし……………	0
・充血なし……………	0	・正常とは異なる量（眼角内でみられる少量のものは含めない）……………	1
・粘膜が僅かに赤色気味、眼瞼の端部で僅かに血管拡張……………	0.5	・瞼や睫をしめらせる程度の分泌物……………	2
・正常に比し明らかな充血、粘膜がより明確に赤色気味、顕著な腫脹……………	1	・眼のまわりのかなりの領域にわたり、瞼や睫をしめらせる程度の分泌物……………	3
・極めて顕著な粘膜の赤色気味、僅かに不明瞭な末梢血管……………	2		
・拡散性の赤色（2より顕著）……………	3		

表2 化合物A投与群のウサギ眼障害スコア (3眼の平均)

眼障害スコア			点眼				
			投与前	2回目	4回目	6回目	8回目
0.125%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0	0.17	0	0.33	0.33
		眼瞼 浮腫	0	0	0	0.33	0.50
		眼球 充血	0	0.33	0.33	0.33	0.33
		瞬膜	0	0	0	0	0.17
		分泌物	0	0	0.17	0.50	0
		全スコア	0	0.50	0.50	1.99	1.33
0.25%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0	0.17	0	0.33	0.33
		眼瞼 浮腫	0	0	0	0.17	0
		眼球 充血	0	0.50	0.50	0.50	0.83
		瞬膜	0	0.17	0.50	0.50	0.50
		分泌物	0	0	0.17	0.50	0
		全スコア	0	0.84	1.00	1.50	1.66
0.5%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0	0.17	0.17	0.67	0.67
		眼瞼 浮腫	0	0.17	0.17	0.83	0.67
		眼球 充血	0.17	0.50	0.50	0.50	0.83
		瞬膜	0	0	0.33	0.50	0.67
		分泌物	0	0	0.33	2.67	1.17
		全スコア	0.17	0.49	1.50	5.17	4.01
1.0%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0.17	0.50	0.50	0.83	2.17
		眼瞼 浮腫	0	0.67	0.67	1.33	3.00
		眼球 充血	0	0.50	0.50	1.17	1.50
		瞬膜	0	0.17	0.50	0.67	1.67
		分泌物	0	0.33	0.67	1.67	2.33
		全スコア	0.17	2.17	2.84	5.67	10.67

表3 化合物C投与群のウサギ眼障害スコア (3眼の平均)

			点眼				
眼障害スコア			投与前	2回目	4回目	6回目	8回目
0.125%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0	0	0	0.17	0.33
		眼瞼 浮腫	0	0	0	0.17	0.33
		眼球 充血	0	0	0.50	0.17	0.50
		瞬膜	0	0	0.33	0.33	0.50
		分泌物	0	0	0.17	0.50	0
	全スコア		0	0	0.83	0.84	1.66
0.25%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0	0	0
		眼瞼 充血	0	0	0.33	0.33	0
		眼瞼 浮腫	0	0	0	0.17	0
		眼球 充血	0	0.33	0.33	0.50	0.67
		瞬膜	0	0.33	0.50	0.33	1.33
		分泌物	0	0	0	0.67	1.00
	全スコア		0	0.66	1.50	2.83	3.00
0.5%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0.33	0	0.67
		眼瞼 充血	0	0	0.33	0.33	2.00
		眼瞼 浮腫	0	0	0.33	0.33	2.83
		眼球 充血	0	0.50	0.50	0.67	1.00
		瞬膜	0	0.50	0.33	1.00	1.00
		分泌物	0	0	0.17	1.00	2.00
	全スコア		0	1.00	1.99	3.83	9.50
1.0%	角膜	程度	0	0	0	0	0
		領域	0	0	0	0	0
	虹彩 結膜	充血	0	0	0.67	1.00	1.00
		眼瞼 充血	0	0.17	0.50	0.50	2.33
		眼瞼 浮腫	0	0	0.17	0.50	3.33
		眼球 充血	0	0.50	0.50	0.67	2.00
		瞬膜	0	0.50	0.50	0.83	1.67
		分泌物	0	0	0	0.33	2.33
	全スコア		0	1.17	2.34	3.83	12.66

又、角膜染色斑の観察では、化合物Aを投与した場合は、いずれの濃度においても異常は認められなかった。一方、化合物Cを投与した場合には0.25%点眼眼で2眼に、0.5および1.0%点眼眼で全眼において角膜上皮に障害が認められたものの0.125%では特に異常は認められなかった。

5

産業上の利用分野

本発明の緑内障予防・治療剤はRhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が眼圧降下作用、視神経乳頭血流改善作用および房水流出促進作用を示すことから、種々の緑内障、たとえば原発性開放隅角緑内障、正常眼圧緑内障、房水産生過多緑内障、高眼圧症、急性閉塞隅角緑内障、慢性閉塞隅角緑内障、plateau iris syndrome、
10 混合型緑内障、ステロイド緑内障、水晶体の嚢性緑内障、色素緑内障、アミロイド緑内障、血管新生緑内障、悪性緑内障等の予防・治療剤として有用である。

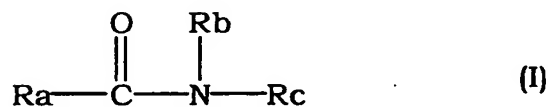
さらに、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が毛様体筋の収縮を抑制することから、毛様体筋の持続的異常緊張を原因とする眼精疲労および仮性近視等の予防・治療剤としても有用である。

15

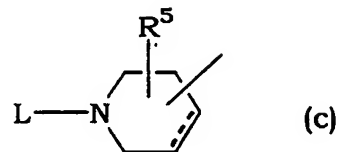
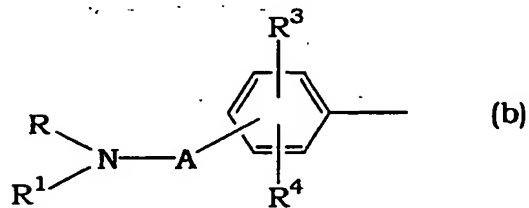
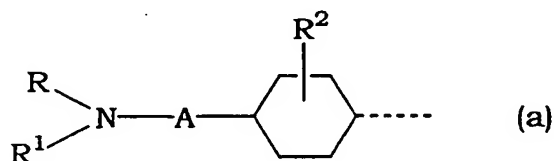
本出願は、日本で出願された平成10年特許願第247762号および平成11年特許願第122960号を基礎としておりそれらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

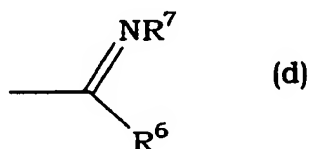
1. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる緑内障予防・治療剤。
2. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)



5 〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すが、あるいは式



- 10 (式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。) を示す。
- 15

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

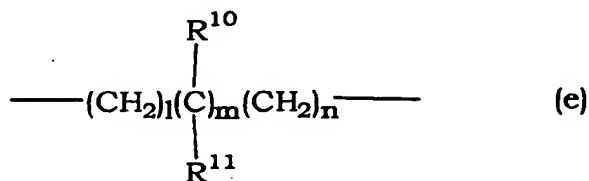
または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成

5 する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
10 アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

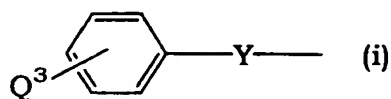
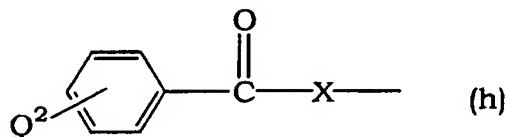
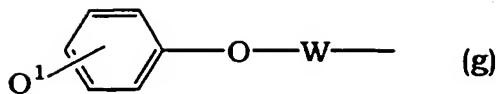
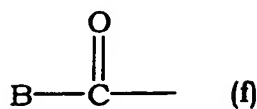
Aは式



(式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれ

15 ぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

10 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

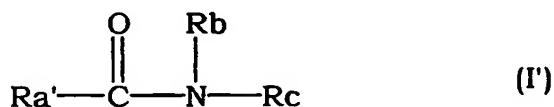
15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

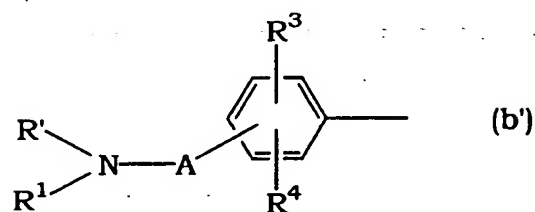
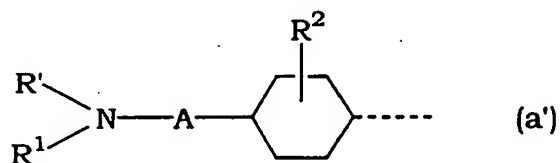
R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

20 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲1記載の緑内障予防・治療剤。

3. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I')



〔式中、R a ' は式



5 〔式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

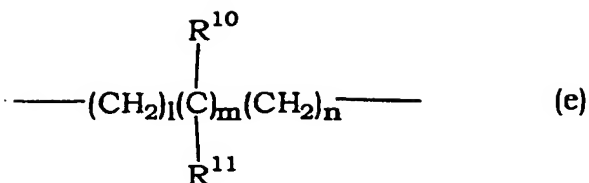
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

10 または、R' と R¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

15 R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 5 R_b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R_c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲1または2記載の緑内障予防・治療剤。

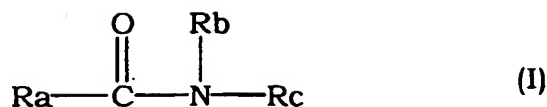
- 10 4. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドおよび/
- 15 またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲1記載の緑内障予防・治療剤。

5. 眼局所投与用である請求の範囲1記載の緑内障予防・治療剤。

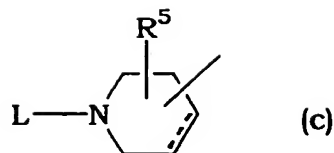
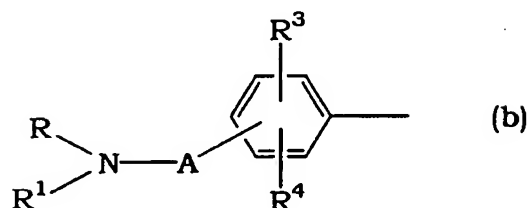
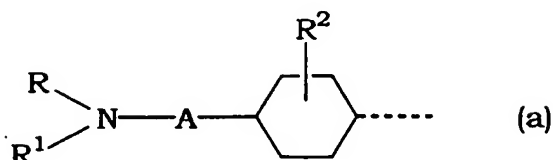
6. 点眼剤の形態であることを特徴とする請求の範囲5記載の緑内障予防・治療剤。

- 20 7. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含有する緑内障の予防・治療用医薬組成物。

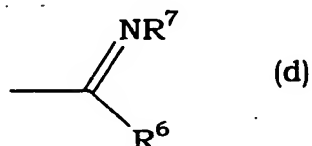
8. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(1)



〔式中、R a は式



- 〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



- (式中、R⁶ は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹ は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、R⁷ は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶ と R⁷ は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)

R¹ は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

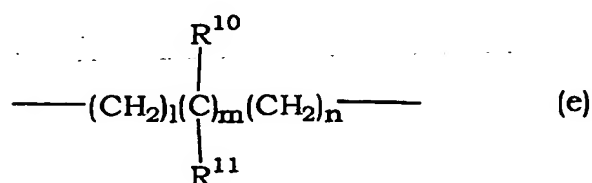
- または、R と R¹ は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫

黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

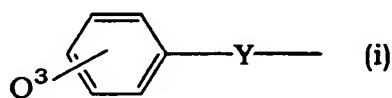
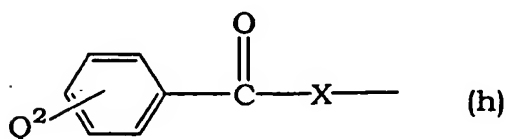
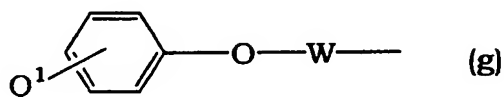
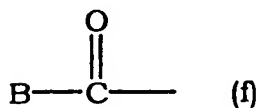
- 5 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 10 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 15 式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

- 5 Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

- Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロ
10 フリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

- R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオ
15 キシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

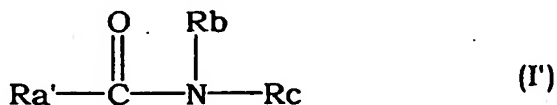
R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルア
ミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

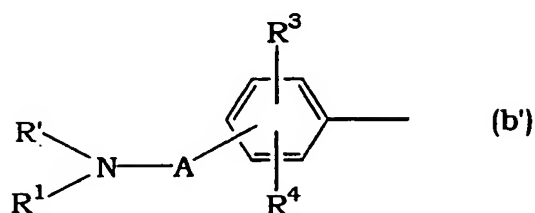
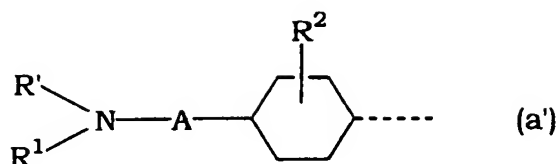
により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる

- 20 酸付加塩である請求の範囲7記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

9. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I')



[式中、 R^a' は式



〔式中、 R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルギルを示す。

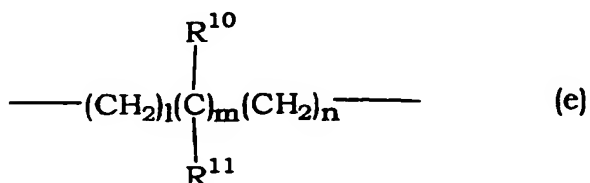
- 5 R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルギルを示す。

または、 R' と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

- 10 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルギル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルギルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルギルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

A は式



- 15 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルギル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。また

は、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

5 R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲7または8記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

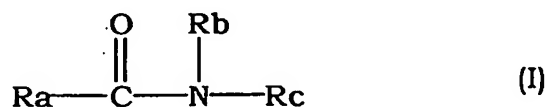
10 10. R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドおよび／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲7記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

11. 眼局所投与用である請求の範囲7記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

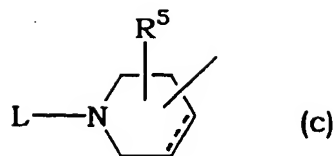
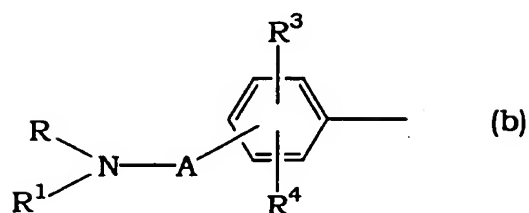
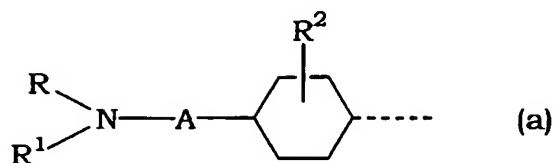
12. 点眼剤の形態であることを特徴とする請求の範囲11記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物。

20 13. 有効量の R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む緑内障の予防・治療方法。

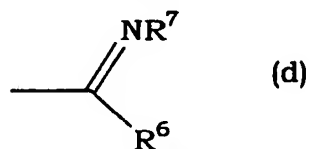
14. R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I)



[式中、 R^a は式



〔式 (a) および (b) 中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



- 5 (式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹（ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。）を示す。
- 10

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

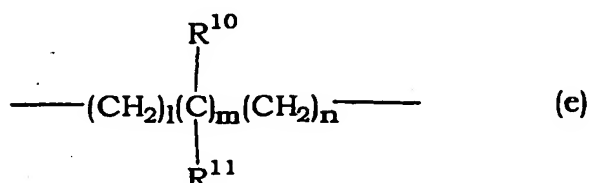
15

R²は水素またはアルキルを示す。

R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、

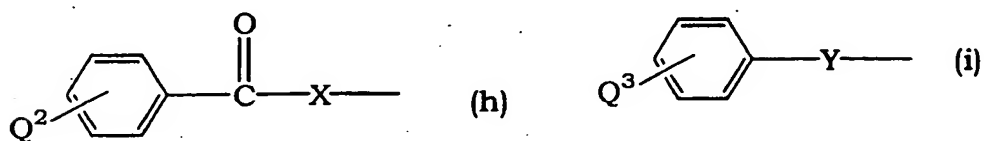
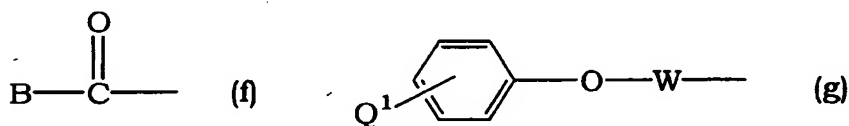
アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 5 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ：ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



- (式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

Q²は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q³は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2, 3-ジヒドロ

- 5 フリルまたは5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

- R⁵は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

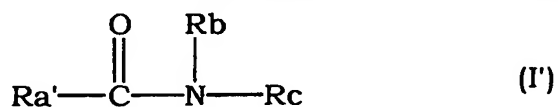
R^bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

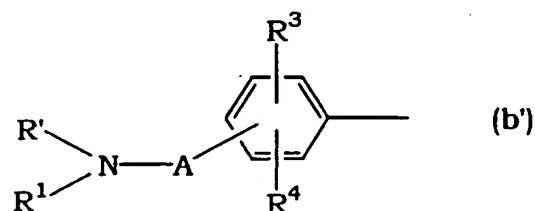
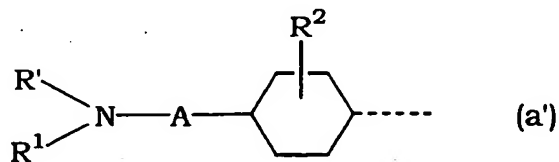
により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる

- 15 酸付加塩である請求の範囲13記載の緑内障の予防・治療方法。

15. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I')



[式中、R^{a'}は式



[式中、R'は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアル

キル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

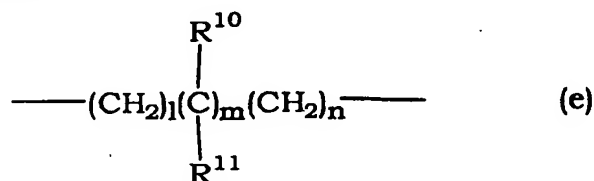
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- または、R' と R¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、
5 硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

- R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、
アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオ
10 キシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- (式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラル
キル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。また
15 は、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれ
ぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルア
ミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

- 20 により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る
酸付加塩である請求の範囲13または14記載の緑内障の予防・治療方法。

16. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-ア
ミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トラン
ス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ

エチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド、(R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドおよび／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲 1 3 記載の緑内障の

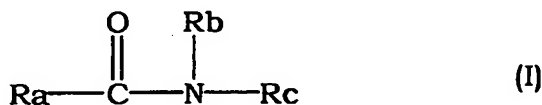
5 予防・治療方法。

1 7. 患者への投与が眼局所投与である請求の範囲 1 3 記載の緑内障の予防・治療方法。

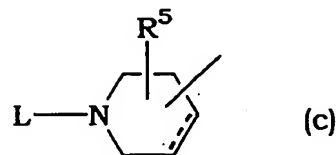
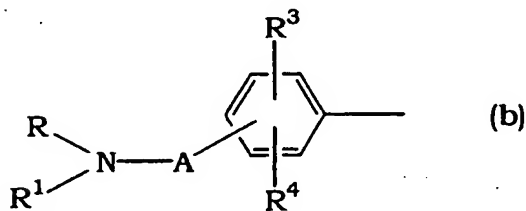
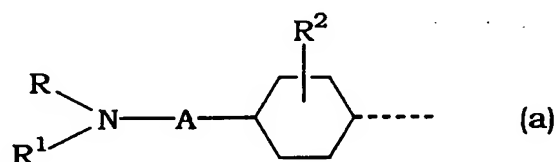
1 8. 患者への投与が点眼によるものであることを特徴とする請求の範囲 1 7 記載の緑内障の予防・治療方法。

10 1 9. 緑内障予防・治療剤の製造の為の R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

2 0. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)

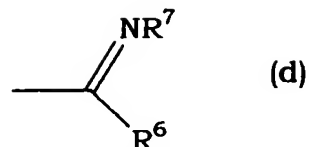


〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式

15



(式中、 R^6 は水素、アルキルまたは式： $-\text{NR}^8\text{R}^9$ （ここで、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、 R^7 は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 R^6 と R^7 は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。）を示す。

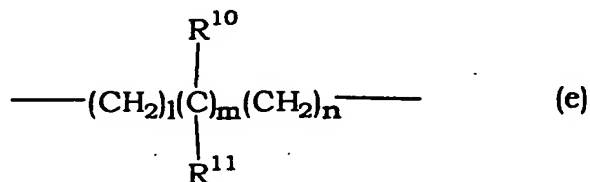
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、 R と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

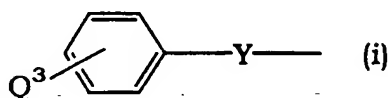
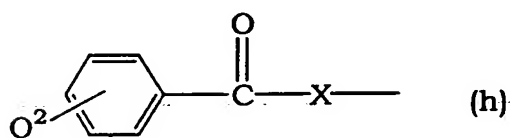
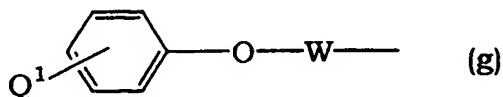
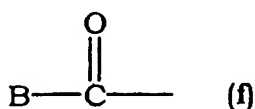
R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式

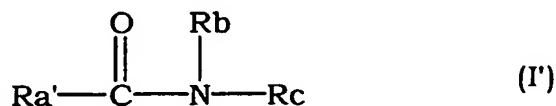


- 5 (式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。
 Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
- 10 Wはアルキレンを示す。
 Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。
Xはアルキレンを示す。
 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。
- 15 Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。
また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。
 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]
- 20 R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

Rcは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

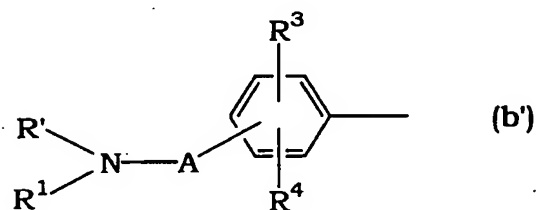
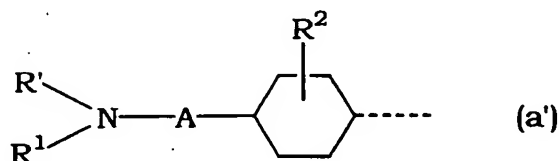
により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である、請求の範囲19記載の使用。

21. Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I')



5

[式中、Ra'は式



[式中、R'は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

10 R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

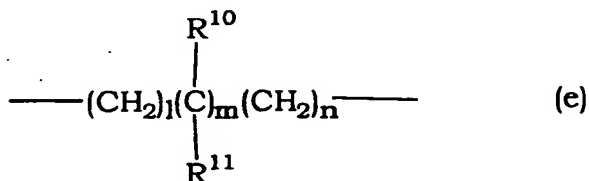
または、R'とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

15 R²は水素またはアルキルを示す。

R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、

アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

- 10 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲19または20記載の使用。

22. Rh o キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドおよび/またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲19記載の使用。

23. 緑内障予防・治療剤が眼局所投与用である請求の範囲19記載の使用。

- 20 24. 緑内障予防・治療剤が点眼剤の形態であることを特徴とする請求の範囲23記載の使用。

25. 請求の範囲7～12のいずれかに記載の緑内障の予防・治療用医薬組成物、および当該医薬組成物を緑内障の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

図 1

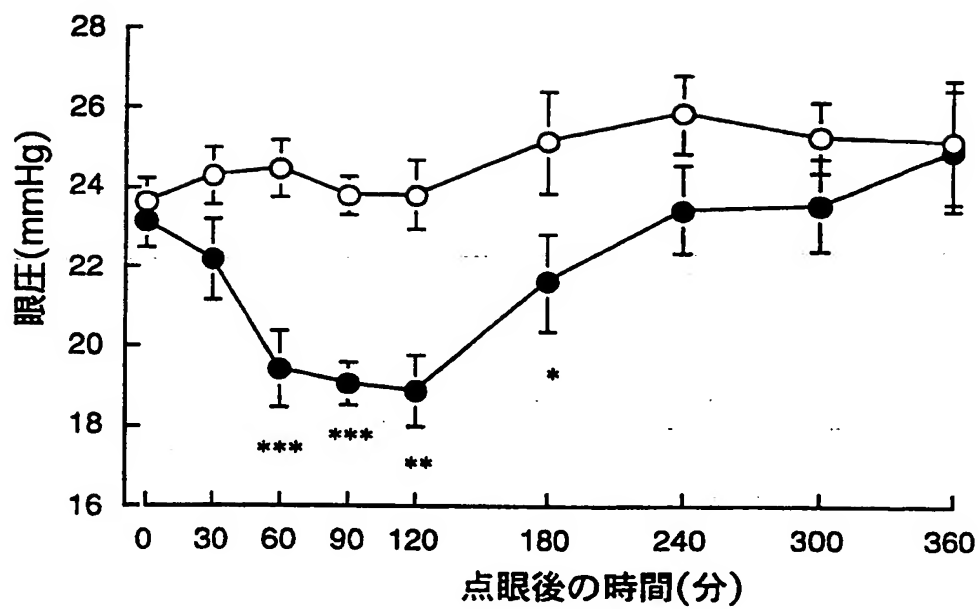


図 2

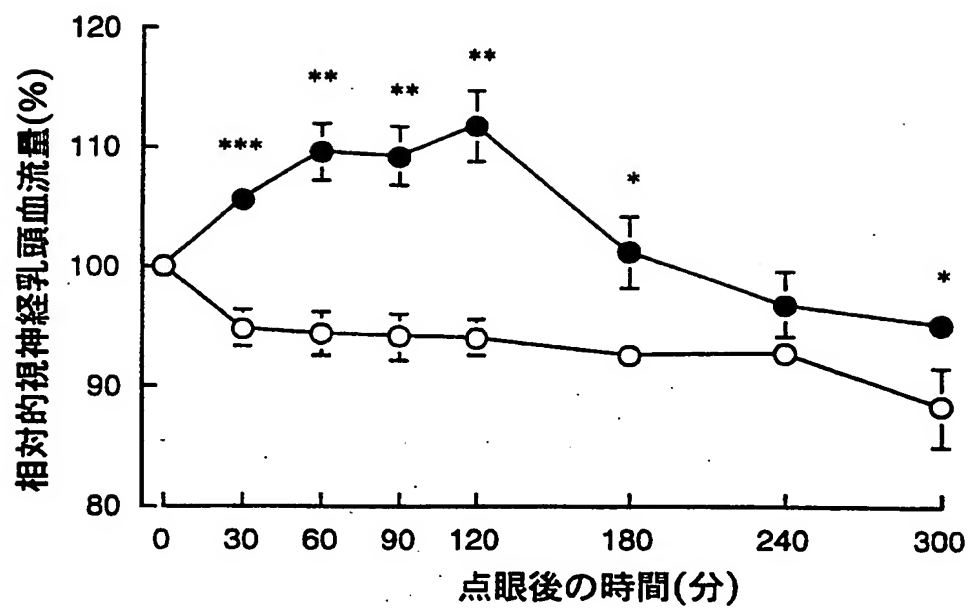


図 3

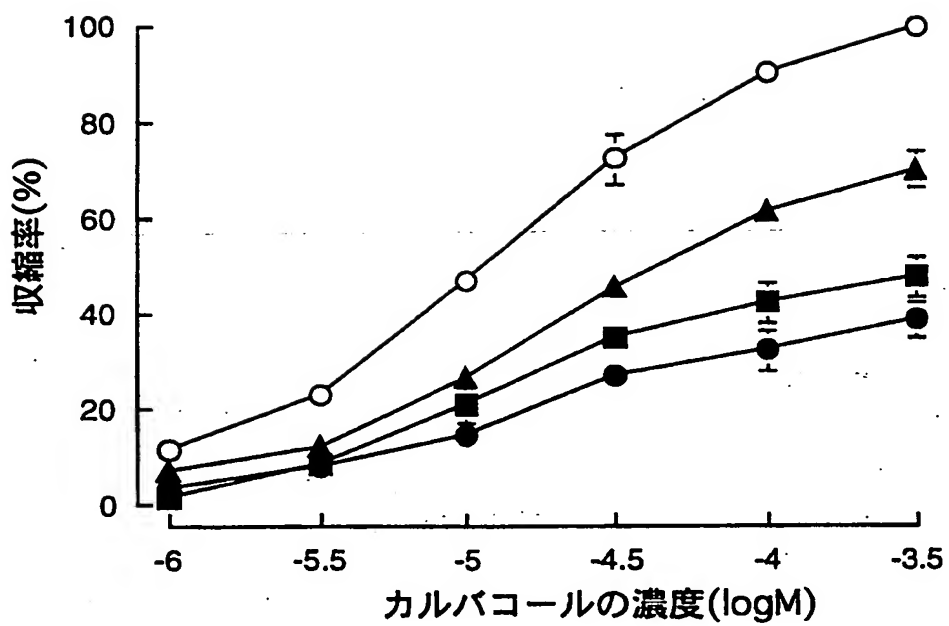


図 4

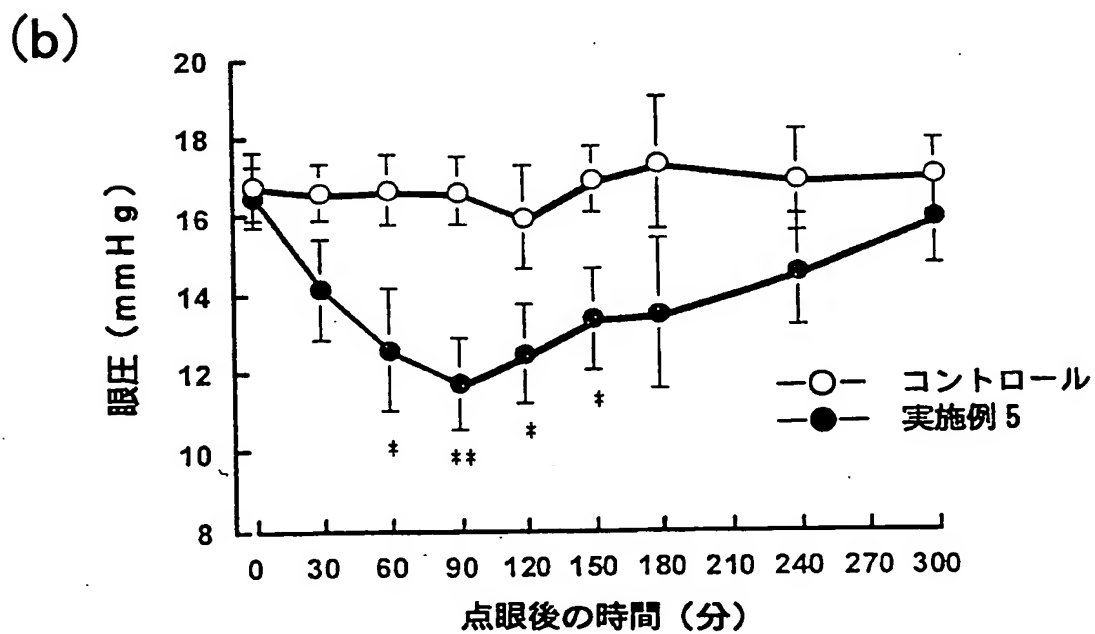
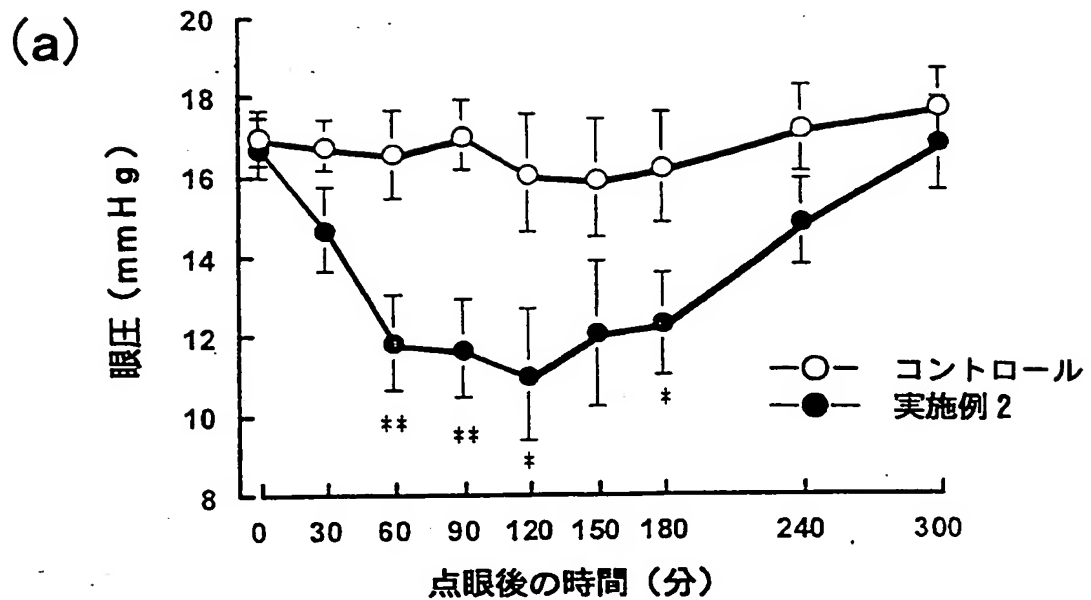


図 5

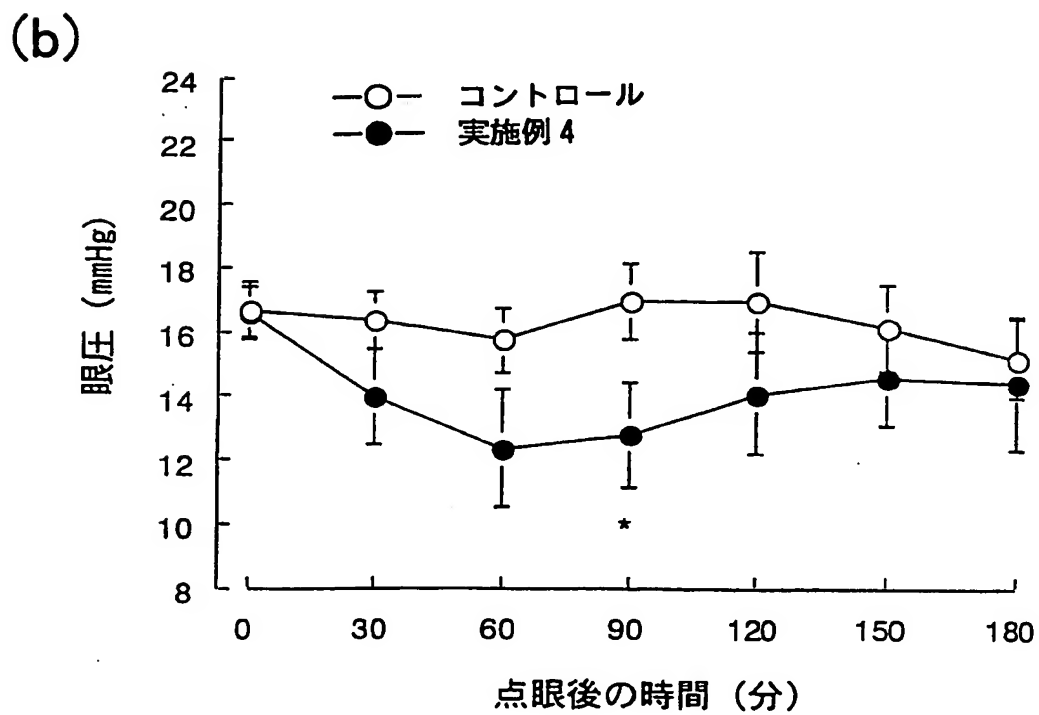
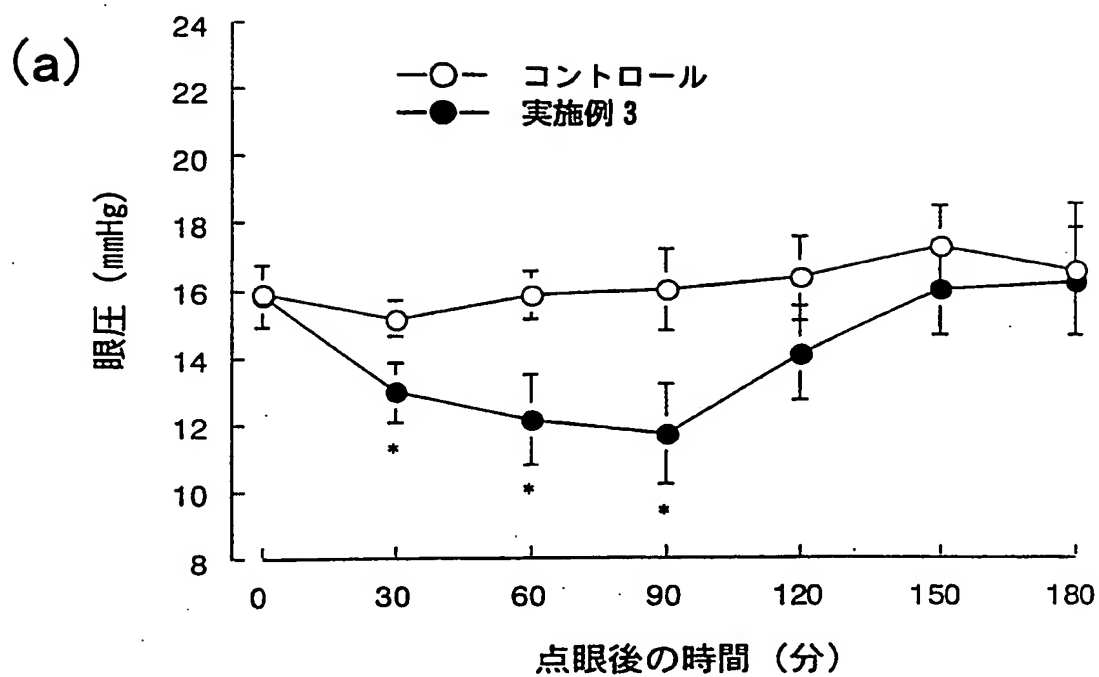


図 6

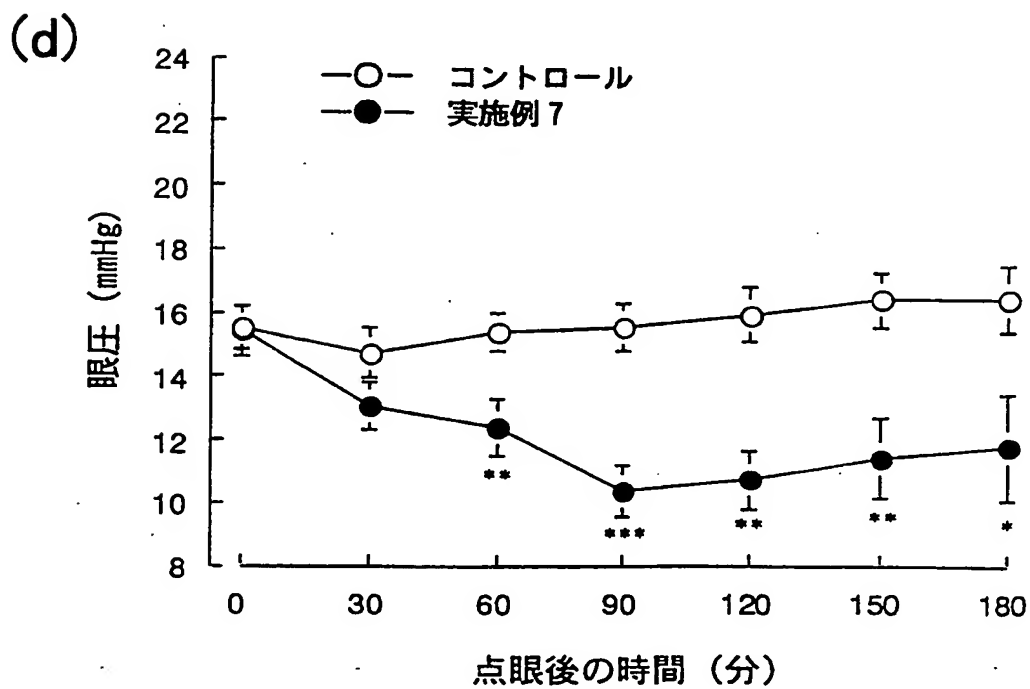
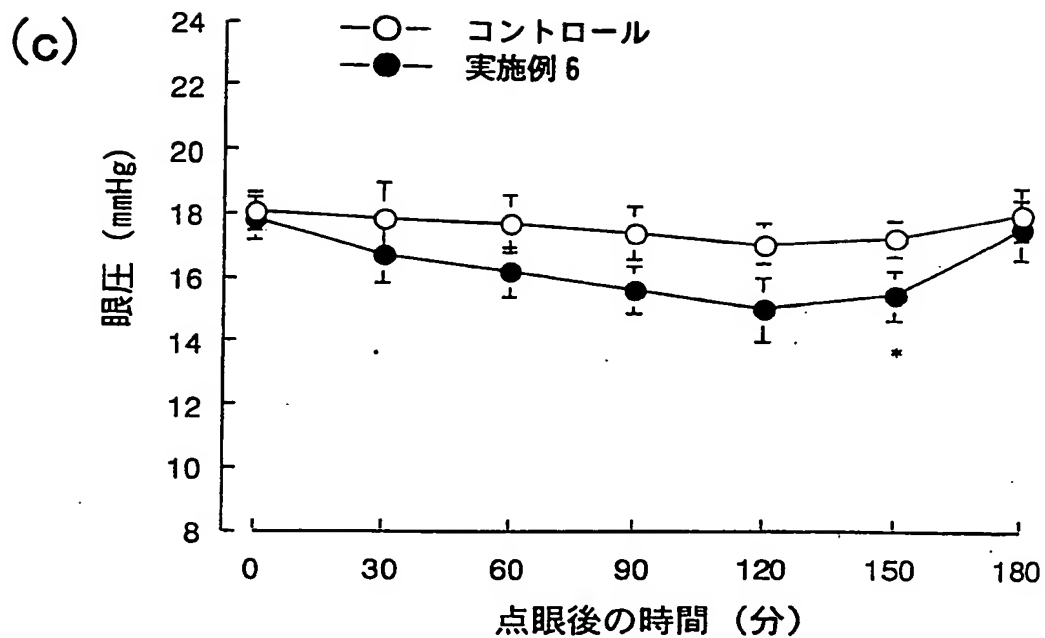
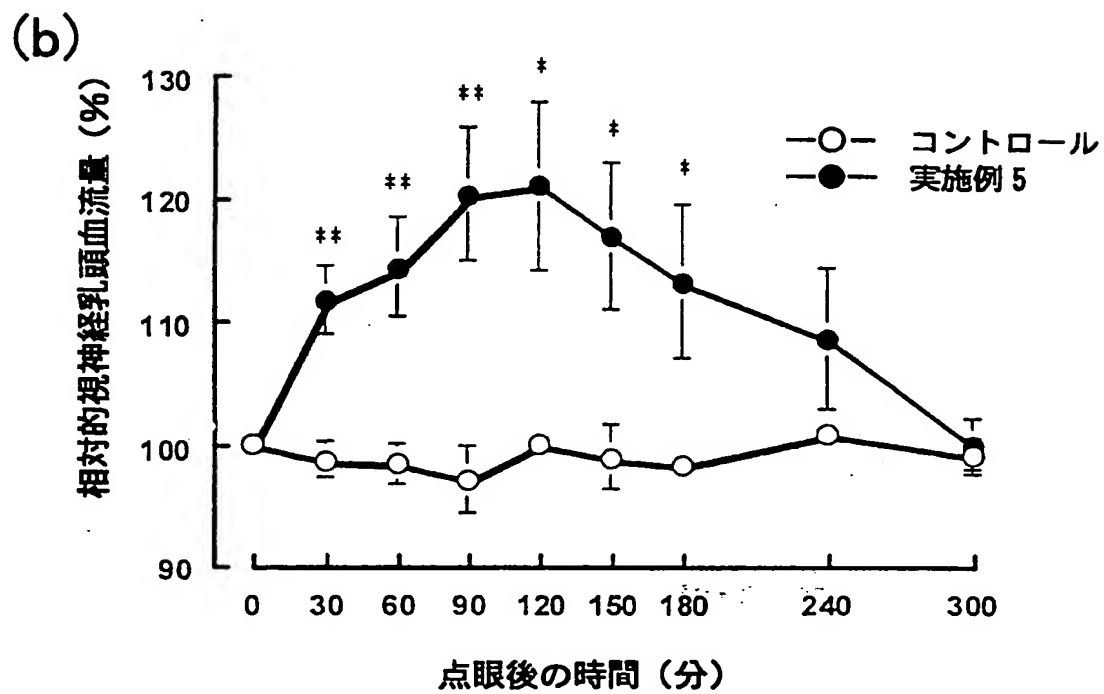
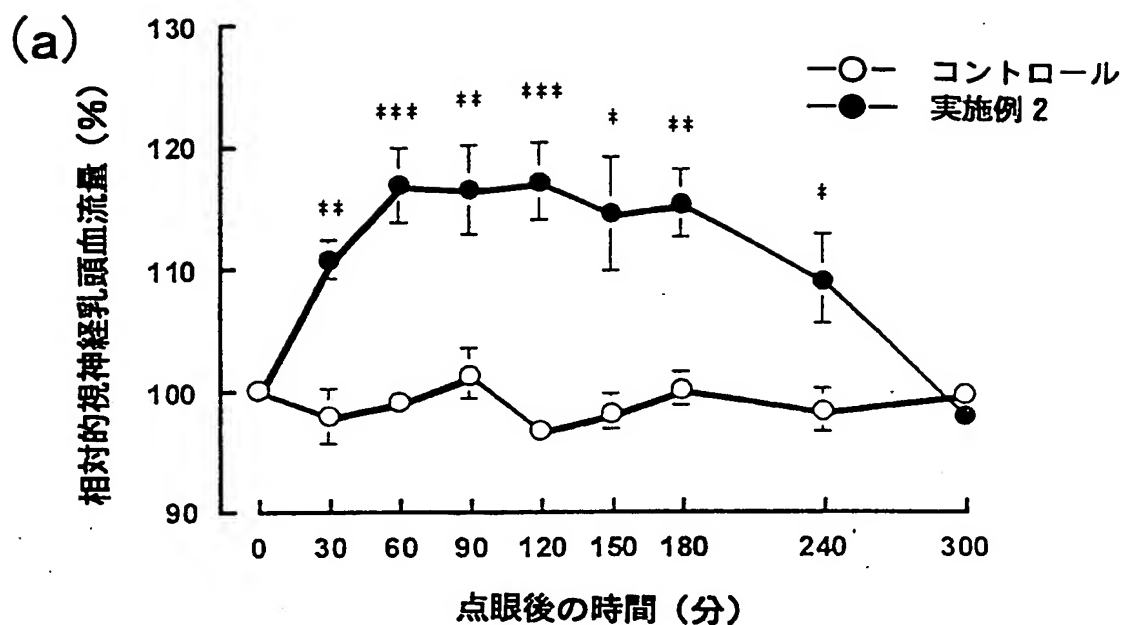


図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04403

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ A61K45/00, A61K31/44, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ A61K45/00, A61K31/44, A61K31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 98/06433, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 19 February, 1998 (19. 02. 98), Claims ; page 4, lines 8 to 18 ; page 54, line 16 to page 55, line 21 & AU, 9737851, A & NO, 9900622, A & CZ, 9900460, A	1-12, 19-25
Y	JP, 10-113187, A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 6 May, 1998 (06. 05. 98), Claims & US, 5906819, A	1, 5-7, 11, 12, 19, 23-25
A		2-4, 8-10, 20-22
Y	JP, 8-198876, A (Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.), 6 August, 1996 (06. 08. 96), Par. Nos. [0002], [0018] (Family: none)	1-12, 19-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 October, 1999 (27. 10. 99)Date of mailing of the international search report
9 November, 1999 (09. 11. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04403

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 8-504195, A (Yissum Research Development Co. of the Hebrew University of Jerusalem), 7 May, 1996 (07. 05. 96), Claims ; page 10, lines 7 to 20 & WO, 94/12466, A & EP, 670826, A1 & US, 5618955, A	1-12, 19-25
Y	JP, 7-504099, A (CIBA Vision AG, Hettlingen), 11 May, 1995 (11. 05. 95), Claims ; Examples & WO, 93/15732, A & EP, 626849, A & AU, 9337224, A & ZA, 9301063, A & NO, 9402756, A	1-12, 19-25
Y	JP, 5-213940, A (Syntex (U.S.A.) Inc.), 24 August, 1993 (24. 08. 93), Claim 33 ; Examples & US, 5250547, A & EP, 529654, A1 & NO, 9203382, A & CA, 2077098, A & FI, 9203872, A	1-12, 19-25

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/04403

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61 K 45/00, A 61 K 31/44, A 61 K 31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ A 61 K 45/00, A 61 K 31/44, A 61 K 31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), WPI (DIALOG), MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/06433, A1 (吉富製薬株式会社), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98), 請求の範囲, 第4頁第8行-第18行, 第54頁第16行-第55 頁第21行, & AU, 9737851, A, & NO, 9900622, A, & CZ, 9900460, A	1-12, 19-25
Y	JP, 10-113187, A (麒麟麦酒株式会社), 6. 5. 1998 (06. 05. 98), 請求の範囲,	1, 5-7, 11, 12, 19, 23-25
A	& US, 5906819, A	2-4, 8-10, 20-22

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 10. 99

国際調査報告の発送日

09.11.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 8-198876, A (吉富製薬株式会社), 6. 8月. 1996 (06. 08. 96), 【0002】段落, 【0018】段落 (ファミリーなし)	1-12, 19-25
Y	JP, 8-504195, A (イツサム・リサーチ・デベロップ メント・カンパニー・オブ・ザ・ヒーブルー・ユニバーシティ・オブ・エルサレム), 7. 5月. 1996 (07. 05. 96), 請求の範囲, 第10頁第7行-第20行, & WO, 94/12466, A, & EP, 670826, A1, & US, 5618955, A	1-12, 19-25
Y	JP, 7-504099, A (チバ ビジョン アクチエンゲゼル シャフト ヘットリンゲン), 11. 5月. 1995 (11. 05. 95), 請求の範囲, 実施例, & WO, 93/15732, A, & EP, 626849, A, & AU, 9337224, A, & ZA, 9301063, A, & NO, 9402756, A	1-12, 19-25
Y	JP, 5-213940, A (シンテックス (ユー・エス・エイ) インコーポレイテッド), 24. 8月. 1993 (24. 08. 95), 請求項33, 実施例, & US, 5250547, A, & EP, 529654, A1, & NO, 9203382, A, & CA, 2077098, A, & FI, 9203872, A	1-12, 19-25

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 13-18 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、手術または治療による人体の処置方法である。
(PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.